

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

31
2015

*онкология, гематология
и радиология №2*

Обзор

**Влияние гранулоцитарных
колониестимулирующих факторов
на выживаемость**

Лекции для врачей

**Лекарственная терапия опухолей пищевода,
желудка, ободочной и прямой кишки**

Медицинский форум

**Перспективы применения отечественных
аналоговых и оригинальных биопрепаратов
при злокачественных новообразованиях**

**Новые возможности эндокринной терапии
рака молочной железы**

**Современный взгляд на проблему
диагностики и лечения ALK-позитивного
немелкоклеточного рака легкого**

**Основы последовательной таргетной терапии
при метастатическом почечно-клеточном раке**

Министерство здравоохранения Республики Крым
Министерство курортов и туризма Республики Крым
Ялтинский городской совет
Управление здравоохранения г. Севастополя

2-4 II МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС

СЕНТЯБРЯ
2015

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ»

Место проведения:

Г. ЯЛТА, ОТЕЛЬ «ЯЛТА ИНТУРИСТ», УЛ. ДРАЖИНСКОГО, 50

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Актуальные вопросы эндокринологии
- Актуальные вопросы урологии
- Современные аспекты акушерства и гинекологии
- Современные аспекты неонатологии и педиатрии
- Актуальные вопросы неврологии, реабилитации и ревматологии
- Современная офтальмология
- Клиническая лабораторная диагностика – современные возможности
- Современные аспекты гепатологии и гастроэнтерологии
- Актуальные вопросы терапии и кардиологии
- Актуальные вопросы инфектологии
- Актуальные вопросы оториноларингологии, пульмонологии, аллергологии
- Актуальные вопросы дерматовенерологии
- Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии

Участие в конгрессе бесплатное

По вопросам участия обращайтесь к техническому организатору Марии Осадской:
8 (495) 234-07-34 (доб. 181), m.osadskaya@medforum-agency.ru

www.krimzdrav.ru





ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская ассоциация радиологов

ПРИ УЧАСТИИ

ESR
CIRS
ESTI
Международного общества скелетной радиологии
Ассоциации медицинских физиков России
Российского общества ядерной медицины
Национального общества нейрорадиологов
Общества интервенционных онкорадиологов
Общества торакальных радиологов
Общества специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
Российской ассоциации маммологов
Общественной организации «Человек и его здоровье»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ



ДО 1 СЕНТЯБРЯ 2015 Г.

Прием тезисов и заявок на доклады

ДО 15 СЕНТЯБРЯ 2015 Г.

Оплата льготной аккредитации
Бронирование и оплата проживания в отеле

ДО 25 ОКТЯБРЯ 2015 Г.

Стандартная предварительная аккредитация

**В РАМКАХ КОНГРЕССА
СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ**

ОСНОВНАЯ ТЕМА

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В ОНКОЛОГИИ

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

- ✓ Сессии, посвященные применению современных методов медицинской визуализации в онкологии
- ✓ Учебный курс, организованный совместно с Международным обществом скелетной радиологии
- ✓ Секции по торакальной радиологии (совместно с Европейским обществом торакальной радиологии)
- ✓ Съезд Общества специалистов по ядерной медицине
- ✓ Научные сессии по всем разделам лучевой диагностики (современные технологии медицинской визуализации в реализации программ модернизации здравоохранения, в том числе в области сердечно-сосудистых заболеваний, неврологии, травмы, онкологии, фтизиатрии, перинатологии и др.)
- ✓ Секции по радиобиологии, радиохимии, медицинской физике, телемедицине, радиационной гигиене и лучевой безопасности
- ✓ Заседания по лучевой терапии
- ✓ Школы и мастер-классы от компаний
- ✓ Сессии для рентгенолаборантов
- ✓ Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных веществ
- ✓ Состоятся заседания и круглые столы, в том числе заседание профильной комиссии по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России, рабочих групп, на которых будут обсуждаться развитие последипломного образования специалистов в области лучевой диагностики в свете реформы образования в РФ; реорганизация службы лучевой диагностики в РФ, созданные и разрабатываемые клинические рекомендации

ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР КОНГРЕССА



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE



(812) 380-3155, 380-3156



www.ics.spb.ru



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ



(812) 380-3153, 380-3154



welcome@congress-ph.ru



www.congress-ph.ru



ПРИГЛАШАЕМ

АНЕСТЕЗИОЛогов, НЕВРОЛОГов, ХИРУРГов, НЕЙРОХИРУРГов,
ТРАВМАТОЛОГов-ОРТОПЕДов и ВРАЧЕй ОБЩЕй ПРАКТИКИ

ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ

В IV ЕЖЕГОДНОМ МЕЖДУНАРОДНОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ СЕМИНАРЕ
«ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ»

25–26 СЕНТЯБРЯ 2015 ГОДА

«БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ ШЕИ, ПЛЕЧЕВОГО ПОЯСА И ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ»
ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА:

- Анатомия/соноанатомия/рентгеноанатомия
- Миофасциальные и мышечно-тонические болевые синдромы
- Роль ботулинического токсина в лечении цервикогенных болевых синдромов
- Цервикогенная головная боль: pro&contra
- Туннельные нейропатии в структуре болевых синдромов руки и верхней половины туловища
- Высокотехнологичные методы лечения
- Хирургическое лечение
- Патология суставов в генезе болевых синдромов шеи, плечевого пояса и верхних конечностей
- Симпатически поддерживаемая боль/комплексный региональный болевой синдром
- Боль при онкологических заболеваниях в области плечевого пояса и верхних конечностей
- Фармакотерапия
- Малоинвазивные методы лечения
- Реабилитация

**СЕМИНАР «ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ» –
УНИКАЛЬНЫЙ ОБУЧАЮЩИЙ КУРС, КОТОРЫЙ ПРОВЕДУТ ДЛЯ ВАС ВЕДУЩИЕ МИРОВЫЕ
И РОССИЙСКИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ В ОБЛАСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ**

СЕМИНАР БУДЕТ СОСТОЯТЬ ИЗ ДВУХ ЧАСТЕЙ

• **теоретическая часть:**

курс лекций (1–й день, 25 сентября)

**в рамках учредительного съезда ассоциации «СООБЩЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА» (региональное отделение ФАР) – БЕСПЛАТНО**

Место проведения: Санкт–Петербург, отель «Сокоc Олимпия Гарден», Батайский переулок, д. 3А

• **практическая часть:**

занятия на анатомическом препарате под УЗИ- и рентген-навигацией

Количество участников практического курса ограничено не более 20 человек
(2–й день, 26 сентября) – 50 000 руб.

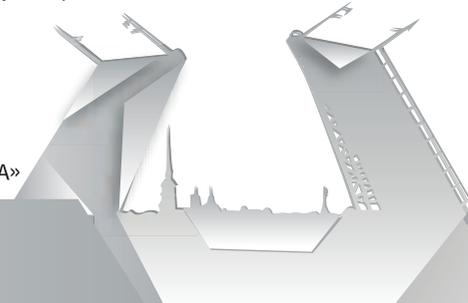
Место проведения: Санкт–Петербург, клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, пр. Луначарского, д. 49



**УЧАСТНИКАМ, ПРИСЛАВШИМ ЗАЯВКУ ДО 31.07.2015,
ГАРАНТИРУЕТСЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ СКИДКИ 10%**

Клиника лечения боли «МЕДИКА» входит в состав крупнейшего медицинского холдинга «МЕДИКА»

Единый контакт-центр: (812) 458-00-00
www.spbpainclinic.ru | www.spbmedika.ru



Эффективная
фармакотерапия. 31/2015
Онкология, гематология
и радиология. № 2

ISSN 2307-3586

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

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

Редакционная коллегия
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
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

Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА (t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 10 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» 57946

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

Обзор

- С.Г. БАГРОВА
Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы
в профилактике фебрильной нейтропении 6

Лекции для врачей

- А.М. ГАРИН, И.С. БАЗИН
Лекарственная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта 16

Медицинский форум

- Перспективы применения российских биологических препаратов
в терапии злокачественных новообразований 24
- Метастатический гормоночувствительный рак молочной железы
в постменопаузе: новые тенденции 36
- Современные подходы к диагностике и терапии ALK-позитивного
немелкоклеточного рака легкого 42
- Современные аспекты последовательной таргетной терапии
метастатического почечно-клеточного рака 50
- Ипилимумаб, ниволумаб: новые возможности иммунотерапии
онкологических заболеваний 56

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 31. Oncology, Hematology
& Radiology. Issue 2

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

Review

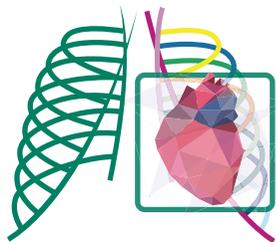
- S.G. BAGROVA
Granulocyte Colony-Stimulating Factors in Prevention of Febrile Neutropenia 6

Clinical Lectures

- A.M. GARIN, I.S. BAZIN
Drug Therapy of Gastrointestinal Tumors 16

Medical Forum

- Perspectives of Using Russian Biological Medicines in Therapy
of Malignant Neoplasms 24
- Metastatic Hormone-Sensitive Breast Cancer in Postmenopause: New Tendencies 36
- Modern Approaches to Diagnostics and Therapy of ALK-Positive
Non-Small-Cell Lung Cancer 42
- Modern Aspects of Sequential Target Therapy of Metastatic Renal Cell Cancer 50
- Ipilimumab, Nivolumab: New Opportunities for Immunotherapy
of Oncological Diseases 56



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.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Современные технологии визуализации в торакальной радиологии
- Кардиоваскулярная радиология
- Визуализация в торакальной онкологии и онкогематологии
- Визуализация в пульмонологии
- Торакальная радиология во фтизиатрии
- 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

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.

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) Каждые тезисы отправляются 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

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

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

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в профилактике фебрильной нейтропении

С.Г. Багрова

Адрес для переписки: Светлана Геннадьевна Багрова, s.bagrova@mail.ru

Миелосупрессия вследствие химиотерапии – серьезный побочный эффект, приводящий к осложнениям и смертности. В европейских и американских руководствах по лечению опухолей предусмотрена первичная профилактика, основанная на применении колониестимулирующих факторов в тех случаях, когда риск фебрильной нейтропении превышает 20%. Главными факторами, определяющими риск данного осложнения, являются режим химиотерапии, тип опухоли, возраст пациента и сопутствующая патология. Данный обзор охватывает наиболее значимые клинические исследования и обновленные рекомендации по применению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов при проведении химиотерапии и их роли в улучшении выживаемости.

Ключевые слова: гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, цитотоксическая химиотерапия, миелосупрессия, филграстим, пэгфилграстим

Введение

Миелосупрессия представляет собой главный дозопонижающий вид токсичности системной химиотерапии. Фебрильная нейтропения вследствие химиотерапии – основная причина ухудшения качества жизни, требующая госпитализации

и часто приводящая к развитию инфекционных осложнений и даже смерти. Фебрильная нейтропения нередко становится причиной редукций доз, удлинений междозовых интервалов, что не может не сказываться на эффективности лечения [1–4]. В свою очередь это ухудшает

результаты лечения, снижает выживаемость, особенно при чувствительных опухолях [5–7].

Роль нейтропении в повышении риска серьезных инфекционных осложнений у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, впервые была описана в середине 1960-х гг. В первых исследованиях примерно у 50% больных с уровнем нейтрофилов меньше 1000/мкл в течение не менее семи дней отмечались инфекционные осложнения [8]. Кроме того, установлена прямая зависимость между длительностью стоматита, катетерного воспаления и уровнем нейтрофилов [9]. Цитостатики не только снижают количество нейтрофилов, но и нарушают их функцию – хемотаксис и способность к фагоцитозу.

В настоящее время в клинике используют шкалу нейтропении [10] в зависимости от абсолютного числа нейтрофилов в 1 мм³ крови:

- ✓ 1-я степень: от нижней границы нормы до 1500 клеток;
- ✓ 2-я степень: < 1500–1000;
- ✓ 3-я степень: < 1000–500;
- ✓ 4-я степень: < 500 клеток.



Фебрильная нейтропения определяется снижением уровня нейтрофилов менее $1000/\text{мм}^3$ и однократным подъемом температуры тела до $38,3$ либо 38 °C в течение не менее одного часа [11]. Патогномичными симптомами инфекции могут быть абсцесс, инфильтраты в легких при рентгенографии. Однако чаще лихорадка бывает единственным проявлением инфекции [12]. И наоборот, лихорадка может не наблюдаться при обезвоживании организма, на фоне применения глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов или при наличии *Clostridium septicum* [13]. Ряд исследователей считают, что риск фебрильной нейтропении и ее длительность обычно возрастают при первых курсах терапии [14–16].

Фебрильная нейтропения нередко требует госпитализации. Так, при лечении 761 (21,7%) пациента с неходжкинской лимфомой 165 больных были госпитализированы в связи с фебрильной нейтропенией. Чаще она наблюдалась в начале лечения (41% – во время первого курса и 22% – во время второго) [17].

К факторам риска развития фебрильной нейтропении относятся тип и количество миелосупрессивных агентов в схеме лечения, тип опухоли, характеристики больного, в частности пожилой возраст, сопутствующая патология [18–20]. Интенсификация режима (повышение дозы или уменьшение интервалов между циклами) неизбежно приводит к повышению риска фебрильной нейтропении. Вероятность ее развития при гемобластозах выше, чем при солидных опухолях [19, 21].

Мультинациональная ассоциация по поддерживающей терапии при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC) разработала показатели (более 21), которые учитываются при определении риска развития глубокой нейтропении и ее осложнений (включая смерть, кардиальные и респираторные нарушения, гипотензию, кровотечение и дру-

гие серьезные состояния). Суммарная оценка позволяет выбрать пациентов, нуждающихся в профилактической терапии с использованием колониестимулирующих факторов (КСФ), еще и с точки зрения экономической целесообразности [22].

Показатель смертности вследствие фебрильной нейтропении у онкологических больных колеблется, по разным данным, от 5 до 20%. Более высокий процент определяется сопутствующей патологией и инфекционными состояниями [23]. Лечение характеризуется высокой стоимостью, поскольку высока вероятность госпитализации и проведения массивной антибактериальной терапии. Например, в Испании стоимость лечения одного эпизода фебрильной нейтропении в 2009 г. составляла 3841 евро [24].

Назначение антибиотиков и препаратов гранулоцитарных КСФ (Г-КСФ) призвано предотвращать случаи фебрильной нейтропении, индуцированной цитостатиками [25]. Тем не менее антибиотики, назначенные с профилактической целью, могут вызывать побочные эффекты и формировать резистентность большинства возбудителей [26, 27]. Европейская организация по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) не рекомендует антибиотикопрофилактику пациентам, получающим химиотерапию по поводу солидных опухолей и лимфом [20].

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

КСФ представляют собой гликопротеиды, стимулирующие пролиферацию клеток – предшественников миелопоэза в костном мозге, их созревание и дифференцировку в клетки крови. Гранулоцитарно-макрофагальные КСФ (ГМ-КСФ) стимулируют дифференцировку нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов. Г-КСФ ограничены конечной дифференцировкой нейтрофилов. При

этом функциональная активность и продолжительность жизни зрелых нейтрофилов не отличаются от таковых, полученных в физиологических условиях [28].

Несколько метаанализов и системных обзоров подтвердили, что использование Г-КСФ в качестве первичной профилактики снижает риск развития инфекций, позволяет поддерживать проведение химиотерапии в полноценных дозах и использовать дозоинтенсивные режимы лечения [18, 20, 29, 30]. Это особенно важно при лечении пациентов с потенциально излечимыми опухолями, такими как рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак, неходжкинская лимфома, поскольку отсрочки курсов и редукции доз ассоциируются с ухудшением общей выживаемости [31–34].

Лекарственные препараты КСФ получены биотехнологическим путем, благодаря внедрению ДНК человека в клетки микроорганизмов. Полученная субстанция является белком, идентичным натуральному и обладающим заданными свойствами. В европейских клиниках доступны филграстим, ленограстим и пэгфилграстим, которые призваны снижать риск фебрильной нейтропении у пациентов с немиелоидными опухолями при проведении химиотерапии [35, 36]. С момента появления филграс- тима (Нейпоген) в 2006 г. стали доступны его дженерики (Тева- грастим, Ратиограстим, Биогра- стим, Зарсио, Нивестим и др.). Они утверждены для клинического применения с показаниями, аналогичными таковым филграс- тима [37]. К тому же появление аналогов позволило снизить экономическую нагрузку на систему здравоохранения.

Основные клинические исследования

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) одобрило филграстим в 1991 г. Он назначается в дозе 5 мкг/кг ежедневно подкожно до достижения нормальных

Онкология

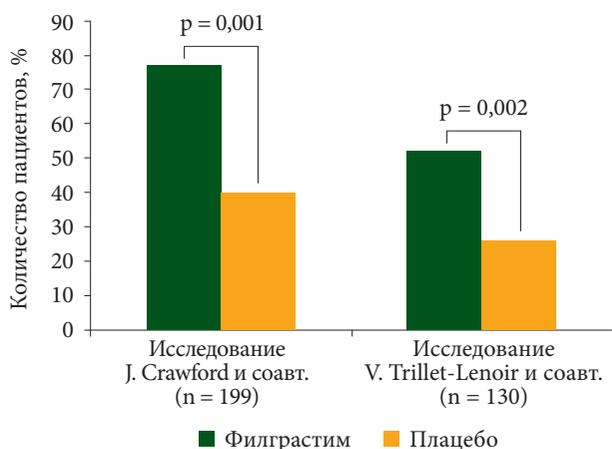


Рис. 1. Эффективность филграстима

значений абсолютного числа нейтрофилов. Это важно, поскольку абсолютное число нейтрофилов снижается на 50% в течение первых 48 часов после отмены ежедневных КСФ [38]. Период полувыведения филграстима из сыворотки примерно три с половиной часа, в связи с чем необходимы ежедневные введения. Филграстим может назначаться путем внутривенной 30-минутной инфузии в 5%-ном растворе глюкозы [35]. Эффективность и безопасность филграстима (5 мкг/кг) доказаны в двух исследованиях фазы III в Европе [39] и США [40]. Пациенты с мелкоклеточным раком легкого получали химиотерапию циклофосфамидом, доксоруби-

цином и этопозидом. Они были рандомизированы на две группы: филграстима или плацебо ежедневно подкожно, начиная с 24-часового интервала после окончания химиотерапии в первом цикле и далее на протяжении всех циклов. Эффективность филграстима показана на рис. 1.

На фоне приема филграстима частота фебрильной нейтропении снизилась на 50% в обоих исследованиях. В США средняя длительность нейтропении 4-й степени во время первого цикла составила шесть дней в группе плацебо и три дня в группе филграстима [40]. Данные обоих исследований показали, что среднее количество введений препарата во время первого цикла химиотерапии – 9–14.

Пэгфилграстим

Пэгфилграстим был одобрен FDA для клинического использования в 2002 г. Пегилирование молекулы филграстима сделало ее большей, что привело к невозможности клубочковой фильтрации и обеспечило циркуляцию препарата до того момента, пока не образуется достаточное количество новых нейтрофилов. Комплекс «препарат + рецептор» подвергается фагоцитозу и деградации внутри самой клетки-нейтрофила, то есть обеспечивается саморегулирующийся клиренс. Эта особенность

пэгфилграстима обеспечивает необходимую концентрацию самого препарата за одну инъекцию во время всего периода нейтропении. Что касается филграстима, для тех же целей необходимы ежедневные инъекции препарата [41].

Основные показания и рекомендации по использованию филграстима и пэгфилграстима отражены в табл. 1.

Эффективность и переносимость пэгфилграстима оценены в двух исследованиях фазы III, проведенных в Европе и США, у больных раком молочной железы. Пациентки получали адъювантную химиотерапию доцетакселом и доксорубицином. Всего четыре курса. Через 24 часа после введения цитостатиков больные получали пэгфилграстим и далее плацебо ежедневно подкожно или филграстим. Результаты обоих исследований подтвердили, что однократная инъекция пэгфилграстима на цикл так же эффективна, как 11 ежедневных инъекций филграстима, в предупреждении фебрильной нейтропении. Ее частота в обеих группах в европейском исследовании существенно не отличалась [42], однако в американском исследовании на фоне применения пэгфилграстима она снизилась в два раза по сравнению с использованием филграстима (9 против 18%, $p < 0,005$) (рис. 2) [43].

Таблица 1. Основные свойства филграстима и пэгфилграстима

Показатель	Филграстим	Пэгфилграстим
Показания	Снижение длительности нейтропении и предупреждение фебрильной нейтропении у пациентов с немиелоидными опухолями, получающими миелосупрессивную химиотерапию	
	Снижение длительности нейтропении у пациентов с трансплантацией костного мозга	–
	Мобилизация гемопоэтических клеток	–
	Пациенты с хронической нейтропенией	–
	ВИЧ-инфекция и персистирующая нейтропения	–
Структура	Человеческий белок Г-КСФ, полученный путем рекомбинантной ДНК-технологии	Полиэтиленгликоль присоединен к N-концу молекулы филграстима
Фармакокинетика	Период полувыведения 3,5 часа	Период полувыведения 15–80 часов
Дозирование	В зависимости от массы тела 300–480 мкг/флакон. Ежедневно 5 мкг/кг/сут подкожно или внутривенно через 24 часа после введения цитостатиков	Одна инъекция 6 мг подкожно на один цикл химиотерапии продолжительностью более 14 дней для взрослых. Через 24 часа после окончания введения цитостатиков
Клиренс	Преимущественно почками	Элиминируется только нейтрофилами (саморегулирующийся клиренс)
Хранение	2–8 °С	2–8 °С

Как показали результаты нескольких метаанализов, пэгфилграстим эффективнее филграстима. Так, в 2008 г. G. von Minckwitz и соавт. [44] сообщили, что риск фебрильной нейтропении на фоне применения пэгфилграстима составил 7% (при использовании филграстима – 18%) у больных раком молочной железы, получавших химиотерапию по схеме «таксотер+доксорубин+циклофосфан».

Похожий анализ представлен в 2009 г. [45]. Риск госпитализаций у пациентов, получавших различные режимы химиотерапии, на 33% ниже при использовании пэгфилграстима по сравнению с применением ежедневных КСФ.

В 2011 г. опубликован обзор пяти рандомизированных исследований [46], доказывающих снижение риска фебрильной нейтропении на фоне применения пэгфилграстима.

A. Naeim и соавт. [47] показали, что профилактика пэгфилграстимом снижает риск нейтропенических осложнений и госпитализаций. Более того, в клинической практике дозы филграстима не соответствуют рекомендованным: вместо 10–11 инъекций применяется четыре-пять. Именно поэтому исходные могут быть разными [48].

Использование ежедневных КСФ требует контроля анализов крови два раза в неделю.

Согласно международным рекомендациям, все Г-КСФ назначаются через 24 часа после введения последней дозы цитостатиков. Более быстрое или одновременное назначение химиотерапии и КСФ приводит к стимуляции миелоидного ростка, что способствует повышению токсичности цитостатиков [49]. Переносимость химиотерапии у больных раком молочной железы и неходжкинской лимфомой, которым пэгфилграстим назначали через 24 часа по окончании курса, была выше, чем при одновременном использовании, хотя данные статистически недостоверны [50]. Клинические результаты [51] свидетельствуют, что профилактическое назначение пэгфилграстима на четвертый день после химиотерапии так же эффективно, как и на второй день.

Рекомендации по профилактике фебрильной нейтропении

ЕОRTC 20, ESMO 30 (European Society for Medical Oncology – Европейское сообщество медицинской онкологии), NCCN 18 (Comprehensive Cancer Network – Национальная онкологическая

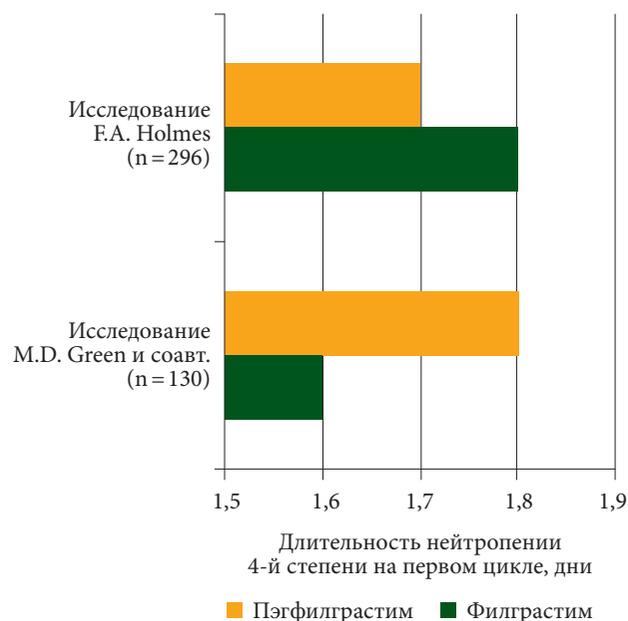


Рис. 2. Эффективность пэгфилграстима

сеть), ASCO 29 (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) рекомендуют назначать профилактику Г-КСФ при проведении химиотерапии с риском развития фебрильной нейтропении $\geq 20\%$ (табл. 2).

Индивидуальную оценку необходимости назначения КСФ надо проводить при назначении химио-

Таблица 2. Химиотерапевтические режимы, характеризующиеся риском развития фебрильной нейтропении $\geq 20\%$

Заблевание	Режим
Рак молочной железы	Доксорубин/доцетаксел, доксорубин/паклитаксел, ТАС (доксорубин/паклитаксел/циклофосфамид), доцетаксел-АС, FEC, DDG доксорубин/циклофосфамид/паклитаксел, DDG эпирубин/циклофосфамид, доцетаксел/трастузумаб, АТ, доцетаксел
Рак мочевого пузыря	MVAC, TC
Рак шейки матки	TC
Рак желудка (с метастазами)	DCE, LVFU, LVFU/цисплатин, LVFU/иринотекан, TC, TCF
Герминогенные опухоли	VeIR, BOP-VIP-B46
Рак головы и шеи	Паклитаксел/ифосфамид/месна/цисплатин
Лимфома Ходжкина	BEACOPP, ABVD, CEC, IGEV
Меланома	Комбинации на основе дакарбазина, комбинации на основе дакарбазина и интерферона
Множественная миелома	HyperCVAD
Неходжкинская лимфома	DHAP, ESHAP, DD/DDG VAPEC-B, ICE/R-ICE, HyperCVAD + ритуксимаб, R-ESHAP, CHOP-21, DD/DDG ACVBP, MOPPEB-VCAD, FC, FCR, CFAR, CHOP-14, MINE
Немелкоклеточный рак легкого	Доцетаксел/карбоплатин, эпопозид/цисплатин, цисплатин/винорелбин/цетуксимаб
Рак яичников	Доцетаксел, топотекан, паклитаксел, цисплатин
Саркома	MAID, доксорубин
Мелкоклеточный рак легкого	Топотекан, ACE, ICE, VICE, DDG ACE, DDG ICE, CAV
Рак яичка	VeIR, VIP, BEP

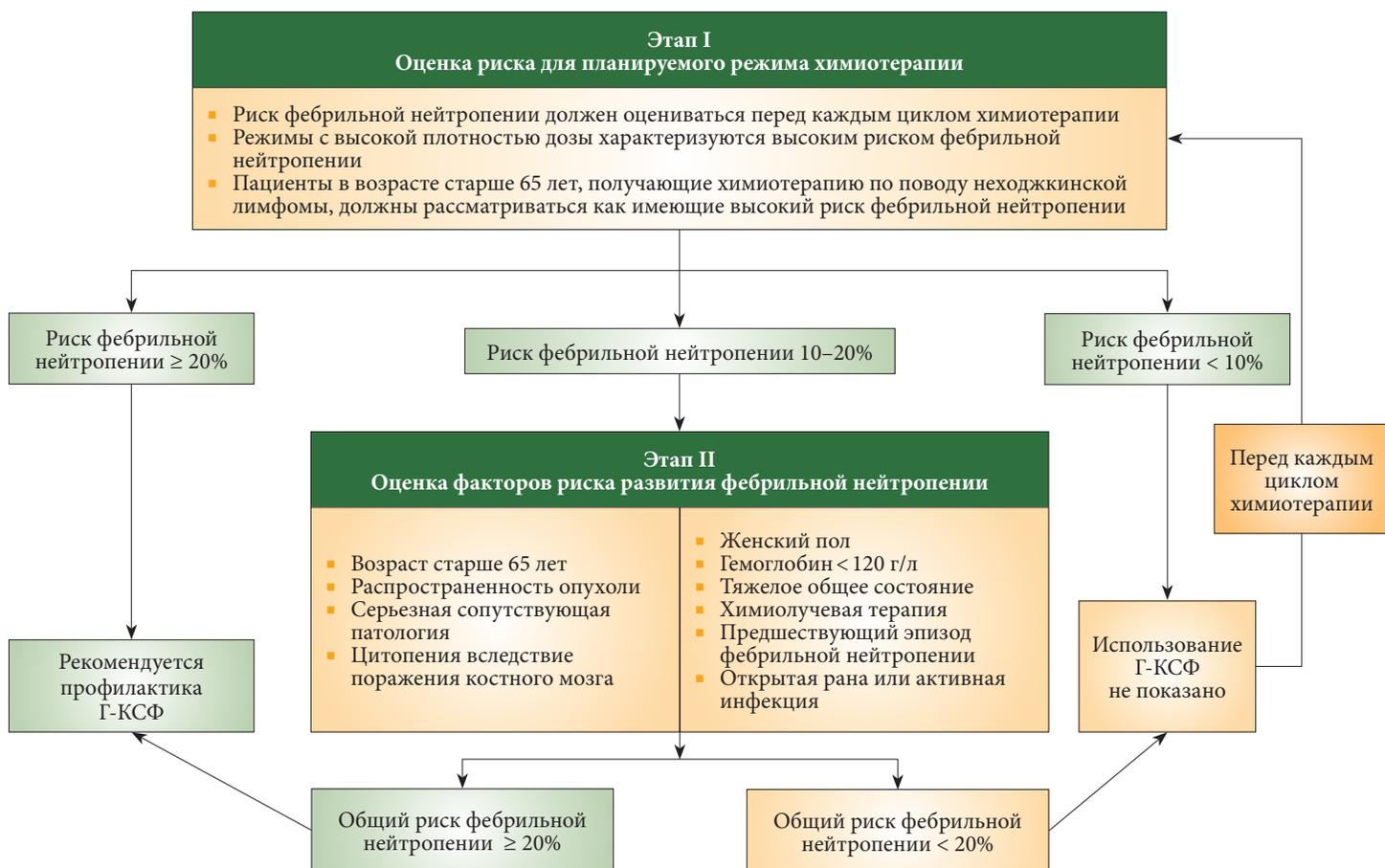


Рис. 3. Алгоритм назначения первичной профилактики Г-КСФ согласно рекомендациям EORTC 20, ESMO 30, NCCN 18, ASCO 29

терапии с риском фебрильной нейтропении 10–20%. То есть следует учитывать дополнительные риски, такие как возраст больного, сопутствующие заболевания и другие потенциальные состояния, способствующие нейтропическим осложнениям, а также когда редукция доз нежелательна. На рисунке 3 приведен алгоритм определения необходимости первичной профилактики фебрильной нейтропении.

КСФ не показаны при паллиативном лечении и режимах с риском развития фебрильной нейтропении менее 10%, поскольку это экономически нецелесообразно. Только в рекомендациях NCCN [18] допускается вторичная профилактика для больных, получающих лечебную/адъювантную химиотерапию, когда фебрильная нейтропения с высокой долей ве-

роятности может привести к серьезным осложнениям, включая смерть.

Поддержка КСФ особенно необходима при дозоинтенсивных режимах, то есть при уплотненных и высокодозных. Указанные выше руководства не рекомендуют профилактическое использование КСФ у пациентов, получающих химиолучевую терапию [18, 20, 29], поскольку повышается частота костномозговой супрессии, ассоциируемой с увеличением риска осложнений и смерти [30].

Использование КСФ при нефебрильной нейтропении. У пациентов с глубокой нейтропенией использование Г-КСФ не считается полезным [20, 30, 18, 29]. Рутинное применение КСФ при нефебрильной нейтропении снижает ее длительность, но не влияет на клинические исходы [52].

Использование КСФ при фебрильной нейтропении. Настоящие рекомендации EORTC [20], ESMO [30], NCCN [18], ASCO [29] и IDSA (Infectious Diseases Society of America – Американское общество инфекционных болезней) [12] не придерживаются рутинного назначения КСФ вместе с антибиотикотерапией при фебрильной нейтропении. Между тем в ряде руководств Г-КСФ рекомендованы части больным с повышенным риском инфекционных осложнений. В частности, в КСФ-поддержке нуждаются пациенты:

- ✓ которые не отвечают на антибактериальную терапию и имеют угрозу развития сепсиса и септического шока (EORTC);
- ✓ с длительной (> 10 дней) и глубокой ($< 0,1 \times 10^9/\text{мм}^3$) нейтропенией;



- ✓ в возрасте старше 65 лет;
- ✓ с неконтролируемыми сопутствующими заболеваниями, пневмонией, гипотензией, полиорганной недостаточностью, грибковой инфекцией (ASCO).

Влияние использования КСФ на выживаемость

По данному вопросу разные метаанализы демонстрируют противоречивые данные. Результаты 13 рандомизированных исследований показали отсутствие какого-либо влияния на общую выживаемость. Так, добавление Г-КСФ и ГМ-КСФ к антибиотикопрофилактике сокращает длительность нейтропении, лихорадки и госпитализации у больных с уже развившейся нейтропенией. Однако влияние на общий результат лечения незначительно [53].

Г-КСФ и ГМ-КСФ при лечении лимфом существенных изменений в показатели общей выживаемости или нарушения режима лечения не вносят, хотя нивелируют риск нейтропении и инфекционных осложнений [54].

Обзор NICE 2012 г., обобщающий метаанализы по первичной профилактике ГМ-КСФ, показал, что назначение данных препаратов не снижает непосредственную смертность, но уменьшает частоту фебрильной нейтропении приблизительно на один эпизод на каждые девять циклов химиотерапии при солидных опухолях и лимфомах и на каждые 13 циклов при лейкозах [27].

Другие 17 крупных рандомизированных исследований, напротив, продемонстрировали положительное влияние профилактического использования КСФ на выживаемость.

Системный обзор 2007 г. свидетельствует о значимом снижении риска инфекционной летальности и общей ранней смертности при профилактическом использовании Г-КСФ [55].

Согласно системному обзору 25 исследований 2010 г., химиотерапия совместно с КСФ снижает риск любой смертности на 3,4%. Эта выгода еще значительно при

дозоинтенсивной химиотерапии. Доказано повышение общей выживаемости за счет наилучшего контроля над болезнью благодаря КСФ [56].

Другой обзор, опубликованный в 2013 г., объединил данные 61 международного клинического исследования. Общий вывод: первичная профилактика Г-КСФ достоверно снижает вероятность редукций доз химиопрепаратов и нивелирует абсолютный риск любой смертности. Как и в обзоре 2010 г., снижение смертности значимо при проведении химиотерапии в высоких дозах и уплотненных режимах, особенно при раке легкого и лимфомах [57].

Основное различие между метаанализами касается общей выживаемости. В один обзор включены только исследования с Г-КСФ, в другой – и с Г-КСФ, и с ГМ-КСФ. Обзоры эффективности ГМ-КСФ против плацебо или Г-КСФ в уменьшении частоты фебрильной нейтропении и ее последствий доказывают отсутствие значимого снижения этого показателя при использовании ГМ-КСФ, что и объясняет меньшее влияние на выживаемость [58].

Переносимость и безопасность

Г-КСФ хорошо переносятся. Наиболее частые побочные эффекты – местное раздражение в зоне инъекции и боли в костях (у 20–30% больных), которые обычно хорошо купируются анальгетиками. Крайне редки сообщения о более серьезных последствиях. Имеются единичные сведения о таких осложнениях, как острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, разрыв селезенки и блеомицин-обусловленная pulmonальная токсичность [59].

По мнению некоторых онкологов, пэгфилграстим вызывает более частые артралгии. Вследствие этой неопределенности практикующими онкологами в отношении мышечно-скелетных болей при применении филграстима и пэгфилграстима был проведен отдельный анализ профиля переносимости данных препаратов.

В исследовании фазы III костные боли при использовании филграстима отмечались у 26–50% больных, а при применении пэгфилграстима – у 25–38%. Г-КСФ в обычной практике назначают ежедневно коротким курсом, далеко не после каждого курса химиотерапии, что делает переносимость филграстима лучше, чем пэгфилграстима. Хотя артралгии – самый частый побочный эффект этих препаратов, большинство исследователей отмечают, что в назначении нестероидных анальгетиков, как правило, нет необходимости [60].

В метаанализе 25 клинических исследований, объединившем свыше 12 000 пациентов, получавших различные режимы химиотерапии по поводу злокачественных новообразований, сообщается следующее. Острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром развивались у 43 больных, применявших Г-КСФ, против 22 больных, которые не получали данных препаратов. Таким образом, риск составил 1,92 (95%-ный доверительный интервал; 1,19–3,07, $p < 0,05$). Абсолютный риск повышен на 0,41%. Тем не менее общая смертность была ниже у пациентов, получавших поддержку КСФ [56].

Крайне редки наблюдения, касающиеся повышения риска pulmonальной токсичности у больных, принимавших блеомицин. Так, при лечении лимфомы Ходжкина легочная токсичность наблюдалась у 19/74 (26%) больных при назначении КСФ (по сравнению с 6/67 (9%) больными, не получавшими КСФ-профилактику). Различия клинически значимы, $p = 0,014$ [61]. Однако такой зависимости не зафиксировано у пациентов с герминогенными опухолями, которые также получали схемы лечения, содержащие блеомицин [62].

КСФ-профилактика в клинической практике

Практический подход к назначению КСФ вариателен. Так, результаты исследования в смешан-

ОНКОЛОГИЯ

Индивидуальную оценку необходимости назначения колониестимулирующих факторов надо проводить при назначении химиотерапии с риском фебрильной нейтропении 10–20%.

То есть следует учитывать дополнительные риски, такие как возраст больного, сопутствующие заболевания и другие потенциальные состояния, способствующие нейтропеническим осложнениям

ной популяции больных раком легкого и колоректальным раком (n = 1849) показали, что в 96% случаев препараты КСФ назначали не в соответствии с клиническими рекомендациями [63].

В исследовании, включавшем 1347 больных, большая доля пациентов (45–80%) совсем не получала первичную профилактику нейтропении, хотя риск ее развития превышал 20% [64].

Данные клинических исследований подтверждают, что в среднем 11 ежедневных инъекций филграстима и его аналогов на один цикл химиотерапии эквивалентны одной инъекции пэгфилграстима для адекватного предупреждения нейтропении 4-й степени у пациентов с солидными опухолями и лимфомами [42, 43]. В среднем 16 инъекций необходимо пациентам с острыми миелоидными лейкозами [65]. В реальности большинство больных получают ежедневный курс КСФ, состоящий из пяти-шести инъекций, и частота развития фебрильной нейтропении и ее осложнений в такой ситуации выше, чем при назначении КСФ-профилактики в рекомендованном режиме [66, 67]. Доказано, что риск госпитализаций по поводу фебрильной нейтропении и ее осложнений у больных раком молочной железы, раком легкого

и неходжкинской лимфомой снижается с каждым дополнительным днем приема филграстима [68].

В исследовании популяции больных раком молочной железы сравнивали применение одной дозы пэгфилграстима и 5–10 ежедневных инъекций Г-КСФ на каждом цикле химиотерапии. В результате частота фебрильной нейтропении на фоне применения неулластима составила 7%, а на фоне использования КСФ короткого действия – 18% [44].

Отметим, что даже временная задержка с назначением филграстима способна влиять на исходы лечения. В одном исследовании филграстим назначали через 24 часа после введения больших доз циклофосамида. Частота фебрильной нейтропении составила 16%, длительность лечения около 11,5 дня. Другой части больных филграстим назначили через 96 часов после окончания химиотерапии. В этой группе пациентов частота фебрильной нейтропении составила 66%, лечение заняло 15,5 дня. Авторы отметили, что назначение КСФ более чем через 72 часа после последней дозы цитостатиков приводит к нарастанию фебрильных эпизодов, усилению антибактериальной терапии и значительно повышает стоимость лечения [66].

Сложно переоценить роль профилактического использования КСФ при дозоинтенсивных режимах. Особенно это касается больных, у которых химиотерапия предполагает полное излечение и исход лечения направлен на улучшение выживаемости (например, при раке молочной железы, неходжкинской лимфоме) [48]. Показано, что адьювантная химиотерапия улучшает общую выживаемость и беспрогрессивную выживаемость больных рецептор-негативным раком молочной железы [69], но не у рецептор-позитивных больных [70]. В то же время в ряде публикаций говорится, что у части пациентов интенсификация стандартных режимов химиотерапии не улуч-

шает выживаемость [29]. Тем не менее редукция доз предпочтительна только у больных, получающих химиотерапию с паллиативной целью [18, 20, 30].

На сегодняшний день существует необходимость определения доказательной модели, устанавливающей достоверные факторы индивидуального риска развития нейтропенических осложнений у пациентов, получающих химиотерапию. Новейшие системные обзоры данной проблематики показывают статистически значимость дополнительных прогностических факторов (тромбоцитопения, наличие центрального венозного катетера, длительность и глубина нейтропении), которые ранее не были включены в прогностическую модель [71]. Эти аспекты, равно как и данные фармакогеномных исследований, могут играть роль не только в прогнозировании эффективности системной химиотерапии, но и в предупреждении токсических эффектов и риска фебрильной нейтропении [72].

В настоящее время G.H. Lyman и соавт. [73] совершенствуют модель определения риска нейтропенических осложнений, используя большую проспективную когорту пациентов, которым будет назначена химиотерапия. Новшество этой модели заключается не только в проспективном дизайне и большой популяции исследуемых. Кроме индивидуальных факторов пациентов будут учтены такие детали химиотерапевтического лечения, как обеспечение препаратами, ранее проведённые режимы химиотерапии, нарушение функций печени и почек. Идентификация пациентов в соответствии с данной моделью позволит более прицельно определить когорту больных, для которых назначение сопутствующей терапии, в том числе Г-КСФ, наиболее экономически целесообразно. Это крайне важно, поскольку Г-КСФ считаются одним из пяти аспектов, благоприятствующих улучшению лечения и снижению затрат [74]. ☺



Литература

1. Fortner B.V., Houts A.C., Schwartzberg L.S. A prospective investigation of chemotherapy-induced neutropenia and quality of life // *J. Support. Oncol.* 2006. Vol. 4. № 9. P. 472–478.
2. Padilla G., Ropka M.E. Quality of life and chemotherapy-induced neutropenia // *Cancer Nurs.* 2005. Vol. 28. № 3. P. 167–171.
3. Lyman G.H., Kuderer N.M. Epidemiology of febrile neutropenia // *Support. Cancer Ther.* 2003. Vol. 1. № 1. P. 23–35.
4. Timmer-Bonte J.N., de Boo T.M., Smit H.J. et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 31. P. 7974–7984.
5. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study // *BMJ.* 2005. Vol. 330. № 7485. P. 217.
6. Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 24. P. 4524–4531.
7. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. № 14. P. 901–906.
8. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia // *Ann. Intern. Med.* 1966. Vol. 64. № 2. P. 328–340.
9. Pizzo P.A. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. № 18. P. 1323–1332.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 (2006) US National Cancer Institute // ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v4.0 (2010) Department of Health and Human Services, National Institutes of Health // evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
12. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52. № 4. P. e56–93.
13. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* 1997. Vol. 25. № 3. P. 551–573.
14. Meza L., Baselga J., Holmes F.A., Liang B.B.J. Incidence of febrile neutropenia (FN) is directly related to duration of severe neutropenia (DSN) after myelosuppressive chemotherapy // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. Abstr. 2840.
15. Crawford J., Dale D.C., Kuderer N.M. et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2008. Vol. 6. № 2. P. 109–118.
16. Aarts M.J., Peters F.P., Mandigers C.M. et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 34. P. 4290–4296.
17. Chen-Hardee S., Chrischilles E.A., Voelker M.D. et al. Population-based assessment of hospitalizations for neutropenia from chemotherapy in older adults with non-Hodgkin's lymphoma (United States) // *Cancer Causes. Control.* 2006. Vol. 17. № 5. P. 647–654.
18. National Comprehensive Cancer Network (2013) NCCN Clinical Practice Guideline in oncology myeloid growth factors // www.nccn.org.
19. Lyman G.H., Lyman C.H., Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia // *Oncologist.* 2005. Vol. 10. № 6. P. 427–437.
20. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. № 1. P. 8–32.
21. Choi M.R., Solid C.A., Chia V.M. et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) patterns of use in cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy // *Support. Care Cancer.* 2014. Vol. 22. № 6. P. 1619–1628.
22. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B. et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 16. P. 3038–3051.
23. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients // *Cancer.* 2006. Vol. 106. № 10. P. 2258–2266.
24. Mayordomo J.I., López A., Viñolas N. et al. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 10. P. 2533–2542.
25. Wingard J.R., Elmongy M. Strategies for minimizing complications of neutropenia: prophylactic myeloid growth factors or antibiotics // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009. Vol. 72. № 2. P. 144–154.
26. Yoshida M., Ohno R. Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia // *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39. Suppl. 1. P. S65–67.
27. National Collaborating Centre for Cancer. NICE Clinical Guideline Evidence review (2012) Prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients // www.nice.org.uk/nicemedia/live/13905/61101/61101.pdf.
28. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 19. P. 2034–2045.
29. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth

ОНКОЛОГИЯ

- factors: an evidence-based clinical practice guideline // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 19. P. 3187–3205.
30. Crawford J., Caserta C., Roila F., *ESMO Guidelines Working Group*. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 5. P. v248–251.
 31. Chirivella I., Bermejo B., Insa A. *et al.* Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients // *Breast Cancer Res. Treat.* 2009. Vol. 114. № 3. P. 479–484.
 32. Bosly A., Bron D., van Hoof A. *et al.* Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP // *Ann. Hematol.* 2008. Vol. 87. № 4. P. 277–283.
 33. Jakobsen A., Berglund A., Glimelius B. *et al.* Dose-effect relationship of bolus 5-fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer // *Acta Oncol.* 2002. Vol. 41. № 6. P. 525–531.
 34. Radosavljevic D., Golubicic I., Gavrilovic D. *et al.* Do the time to chemotherapy response and the dose intensity have an impact on patient outcome in advanced non-small cell lung cancer? // *J. BUON.* 2009. Vol. 14. № 2. P. 203–209.
 35. pi.amgen.com/united_states/neupogen/neupogen_pi_hcp_english.pdf.
 36. www.amgen.ca/Neulasta_PM.pdf.
 37. European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2006) Guidelines on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance // www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true.
 38. Gabrilove J.L., Jakubowski A., Fain K. *et al.* Phase I study of granulocyte colony-stimulating factor in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium // *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 82. № 4. P. 1454–1461.
 39. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. *et al.* Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy // *Eur. J. Cancer.* 1993. Vol. 29A. № 3. P. 319–324.
 40. Crawford J., Ozer H., Stoller R. *et al.* Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. № 3. P. 164–170.
 41. Yang B.B., Kido A., Shibata A. Serum pegfilgrastim concentrations during recovery of absolute neutrophil count in patients with cancer receiving pegfilgrastim after chemotherapy // *Pharmacotherapy.* 2007. Vol. 27. № 10. P. 1387–1393.
 42. Green M.D., Koelbl H., Baselga J. *et al.* A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14. № 1. P. 29–35.
 43. Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S. *et al.* Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 3. P. 727–731.
 44. Von Minckwitz G., Kümmel S., du Bois A. *et al.* Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. № 2. P. 292–298.
 45. Weycker D., Malin J., Kim J. *et al.* Risk of hospitalization for neutropenic complications of chemotherapy in patients with primary solid tumors receiving pegfilgrastim or filgrastim prophylaxis: a retrospective cohort study // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 5. P. 1069–1081.
 46. Cooper K.L., Madan J., Whyte S. *et al.* Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer.* 2011. Vol. 11. № 404.
 47. Naeim A., Henk H.J., Becker L. *et al.* Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) // *BMC Cancer.* 2013. Vol. 13. № 11.
 48. Weycker D., Hackett J., Edelsberg J.S. *et al.* Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. № 3. P. 402–407.
 49. Tjan-Heijnen V.C., Biesma B., Festen J. *et al.* Enhanced myelotoxicity due to granulocyte colony-stimulating factor administration until 48 hours before the next chemotherapy course in patients with small-cell lung carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. № 8. P. 2708–2714.
 50. Burris H.A., Belani C.P., Kaufman P.A. *et al.* Pegfilgrastim on the same day versus next day of chemotherapy in patients with breast cancer, non-small-cell lung cancer, ovarian cancer, and non-Hodgkin's lymphoma: Results of four multicenter, double-blind, randomized phase II studies // *J. Oncol. Pract.* 2010. Vol. 6. № 3. P. 133–140.
 51. Zwick C., Hartmann F., Zeynalova S. *et al.* Randomized comparison of pegfilgrastim day 4 versus day 2 for the prevention of chemotherapy-induced leukocytopenia // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 8. P. 1872–1877.
 52. Hartmann L.C., Tschetter L.K., Habermann T.M. *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. № 25. P. 1776–1780.
 53. Clark O.A., Lyman G.H., Castro A.A. *et al.* Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 18. P. 4198–4214.
 54. Bohlius J., Herbst C., Reiser M. *et al.* Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 4. CD003189.
 55. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Lyman G.H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 21. P. 3158–3167.
 56. Lyman G.H., Dale D.C., Wolff D.A. *et al.* Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 17. P. 2914–2924.



57. Lyman G.H., Dale D.C., Culaikova E. et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 10. P. 2475–2484.
58. Dubois R.W., Pinto L.A., Bernal M. et al. Benefits of GM-CSF versus placebo or G-CSF in reducing chemotherapy-induced complications: A systematic review of the literature // *Support. Cancer Ther.* 2004. Vol. 2. № 1. P. 34–41.
59. Veerappan R., Morrison M., Williams S., Variakojis D. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature // *Bone Marrow Transplant.* 2007. Vol. 40. № 4. P. 361–364.
60. Lambertini M., Del Mastro L., Bellodi A., Pronzato P. The five 'Ws' for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs) // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014. Vol. 89. № 1. P. 112–128.
61. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 30. P. 7614–7620.
62. Saxman S.B., Nichols C.R., Einhorn L.H. Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor // *Chest.* 1997. Vol. 111. № 3. P. 657–660.
63. Potosky A.L., Malin J.L., Kim B. et al. Use of colony-stimulating factors with chemotherapy: opportunities for cost savings and improved outcomes // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. Vol. 103. № 12. P. 979–982.
64. Krzemieniecki K., Sevela P., Erdkamp F. et al. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy – findings from clinical practice // *Support. Care Cancer.* 2014. Vol. 22. № 3. P. 667–677.
65. Sierra J., Szer J., Kassis J. et al. A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase 2 trial // *BMC Cancer.* 2008. Vol. 8. № 195.
66. Koumakis G., Vassilomanolakis M., Barbounis V. et al. Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide // *Oncology.* 1999. Vol. 56. № 1. P. 28–35.
67. Scott S.D., Chrischilles E.A., Link B.K. et al. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy // *J. Manag. Care Pharm.* 2003. Vol. 9. Suppl. 2. P. 15–21.
68. Lyman G.H., Barron R.L., Natoli J.L., Miller R.M. Systematic review of efficacy of dose-dense versus non-dose-dense chemotherapy in breast cancer, non-Hodgkin lymphoma, and non-small cell lung cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012. Vol. 81. № 3. P. 296–308.
69. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 8. P. 1431–1439.
70. Bonilla L., Ben-Aharon I., Vidal L. et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. Vol. 102. № 24. P. 1845–1854.
71. Lee Y.M., Lockwood C. Prognostic factors for risk stratification of adult cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Nurs. Pract.* 2013. Vol. 19. № 6. P. 557–576.
72. Gridelli C., Aapro M.S., Barni S. et al. Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: results of an expert panel // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. Vol. 63. № 1. P. 53–64.
73. Lyman G.H., Kuderer N.M., Crawford J. et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy // *Cancer.* 2011. Vol. 117. № 9. P. 1917–1927.
74. Schnipper L.E., Smith T.J., Raghavan D. et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 14. P. 1715–1724.

Granulocyte Colony-Stimulating Factors in Prevention of Febrile Neutropenia

S.G. Bagrova

Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin

Contact person: Svetlana Gennadyevna Bagrova, s.bagrova@mail.ru

Myelosuppression due to chemotherapy is a serious side effect that results in complications and lethal outcome. Primary prophylaxis based on administration of colony-stimulating factors in case of $\geq 20\%$ risk of febrile neutropenia is stated in European and US guidelines on cancer treatment. The main factors determining risk of developing febrile neutropenia are regimen of chemotherapy, tumor type, patient's age and comorbidities. This review covers the most significant clinical studies and updated recommendations regarding administration of granulocyte colony-stimulating factors upon using chemotherapy and their role in improving survival rate.

Key words: granulocyte colony-stimulating factors, cytotoxic chemotherapy, myelosuppression, filgrastim, pegfilgrastim

ОНКОЛОГИЯ



Лекарственная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта

А.М. Гарин, И.С. Базин

Адрес для переписки: Август Михайлович Гарин, agarin@mail.ru

В статье подробно рассмотрена лекарственная терапия опухолей пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки.

Ключевые слова: опухоли желудочно-кишечного тракта, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, бевацизумаб

В России в 2013 г. насчитывалось 105 838 пациентов с новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), или 20,3% всех вновь регистрируемых онкологических больных. От опухолей ЖКТ умерло 76 753, или 26,6% всех онкологических больных [1]. В США эти показатели составляли 14 и 20% соответственно [2].

Пищевод

Рак пищевода по распространенности занимает восьмое место в мире. В развивающихся странах в 86% случаев имеет место летальный исход. Среди государств с более высокой заболеваемостью раком пищевода Китай, Казахстан, Иран, Южно-Африканская Республика, Франция [2, 3].

В США на долю рака пищевода в структуре всех опухолей приходится 1%, в структуре опухолей ЖКТ – 6%. В 2012 г. отмечалось 17 453 новых случая заболевания, летальных исходов – 15 010. Соотношение заболеваемости и смертности – 0,86.

Пятилетняя выживаемость для всех стадий – 17%. Локальный рак регистрируется в 21%, регионарный – в 31%, метастатический – в 32% случаев [4].

В России в 2013 г. рак пищевода был зарегистрирован у 7403 больных, умерло 6532 пациента. Соотношение заболеваемости и смертности – 0,88.

В большинстве случаев (68%) рак пищевода диагностируется в стадиях III и IV [1]. Для рака пищевода характерны две гистологические

формы – плоскоклеточный рак и аденокарцинома. В России чаще встречается плоскоклеточный рак. В Китае и Иране доминирует плоскоклеточный рак. В США в 56% имеет место аденокарцинома, в 38% – плоскоклеточный рак, в 6% – другие опухоли. Возможные варианты плоскоклеточного рака – базалоидный, мукоэпидермоидный, перстневидно-клеточный, веррукозный; аденокарциномы – адено-кистозный, железисто-плоскоклеточный [5]. Молекулярная характеристика рака пищевода:

- ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF-каппа В) активируется цитокинами, факторами роста, желчными кислотами. Последние играют ключевую роль в патогенезе пищевода Барретта. NF-каппа В инициирует развитие аденокарциномы пищевода. Гиперэкспрессия NF-каппа В является фактором неблагоприятного прогноза рака пищевода;
- циклооксигеназа-2 гиперэкспрессирована и при аденокарциномах, и при дифференци-



рованном плоскоклеточном раке. Избыток этого белка ассоциируется с запущенным опухолевым процессом;

- мультифункциональный цитокин интерлейкин 6 индуцирует транскрипцию генов по сигнальным путям JAC-STAT и Ras-MARK, приводящим к метапластической конверсии нормального плоскоклеточного эпителия пищевода в железистый рак;
- гиперэкспрессия EGFR на ранних стадиях рака пищевода коррелирует с плохим прогнозом, при плоскоклеточной форме часто связана с резистентностью к химиолучевой терапии и ухудшением выживаемости после эзофагэктомии;
- гиперэкспрессия трансформирующего фактора роста альфа обнаружена и при пищеводе Барретта, и при всех формах рака пищевода;
- мутации P53 регистрируются при трансформации эпителия пищевода Барретта в дисплазии и аденокарциному;
- высокая экспрессия циклина D1 отмечается при предраке;
- мутации P16INK4a, приводящие к гиперметилированию, диагностируются при раннем железистом раке и позднем плоскоклеточном раке пищевода [6].

Хирургическое лечение осуществляется при локальном и локально-регионарном распространении. В большинстве развитых стран операционная летальность снизилась до 5%. У пациентов с выполненной радикальной операцией R0 пятилетняя выживаемость составляет 18–20%.

Алгоритм лечения рака торакального и абдоминального отделов пищевода следующий:

- ✓ очень ранняя стадия T1a (менее 5% больных) – эндомукозальная резекция, или абляция, или эзофагэктомия;
- ✓ ранние стадии T1b, T2 (5%) – метод выбора лечения – эзофагэктомия;
- ✓ резектабельные стадии II или III (30% больных) – неoadъ-

ювантная химиолучевая или неoadъвантная химиотерапия, затем эзофагэктомия. Если до операции лекарственная терапия не проводилась, после операции назначается адъювантная химиотерапия. При низком железистом раке пищевода может применяться периоперационная химиотерапия [7];

- ✓ местнораспространенный нерезектабельный рак пищевода (35%) – химиолучевая терапия;
- ✓ метастатический рак пищевода – возможно паллиативное облучение первичного очага, интратюминальная интубация или дилатация, лазерная или эндокоагуляция, фотодинамическая терапия, комбинационная химиотерапия по одному из ниже указанных режимов: CF (цисплатин+фторурацил), EOX (эпирубицин+оксалиплатин+капецитабин), DCF (доцетаксел+цисплатин+фторурацил), FOLFIRI (фторурацил+лейковорин+ириноктан), FOLFOX (фторурацил+лейковорин+оксалиплатин), режим с трастузумабом, цисплатином и фторурацилом при гиперэкспрессии HER2.

Несмотря на то что хирургическое лечение рака шейного отдела пищевода возможно, во многих странах мира от него отказались из-за калечащего характера операции (обязательно удаление гортани, медиана выживаемости – два года).

Рассмотрим алгоритм лечения рака шейного отдела пищевода, принятый в США:

- ✓ стадия I: при индексе Карновского 80–100% проводится химиолучевое лечение (1,8 Gy в день, пять дней в неделю, пять недель, из химиотерапевтических схем применяется режим CF). При индексе Карновского 70% и ниже выполняется только лучевая терапия;
- ✓ стадии II–IVa: при удовлетворительном общем состоянии используется приведенное выше химиолучевое лечение, при индексе Карновского 70%

и ниже – паллиативная лучевая терапия, установка стента;

- ✓ стадия IVb: химиотерапия и стентирование или паллиативная лучевая терапия [7].

В метаанализе девяти исследований по применению режимов неoadъвантной химиотерапии на основе CF с одновременным облучением и последующей радикальной операцией (n = 1116) при сравнении с чисто хирургическим лечением установлены лучшие показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости у подвергавшихся комбинированному лечению. Относительный риск (ОР) составил 0,79, 0,78 и 0,66 соответственно [8].

Выразительные результаты получены в нидерландском исследовании, в ходе которого оценивали медиану выживаемости больных после неoadъвантной химиолучевой терапии и радикальной операции с чисто хирургическим контролем. 178 пациентов в течение пяти недель получали один раз в неделю внутривенно карбоплатин (AUC 2) + паклитаксел (50 мг/м²) + лучевую терапию – суммарно 41,4 Gy за 23 фракции в течение четырех с половиной недель. Затем пациенты были оперированы. 188 больных подверглись только операции. R0 в комбинированной группе – 92%, в чисто хирургической – 69%, медиана выживаемости – 49,4 и 24 месяца соответственно. Общая выживаемость также улучшилась после неoadъвантной терапии (ОР 0,657, p = 0,003) [9].

При железистом раке пищевода среди неoadъвантных режимов лекарственной терапии без облучения чаще используется схема ECF (эпирубицин + цисплатин + фторурацил). Выживаемость – два года – 50%, пятилетняя выживаемость улучшилась на 13%. Пациенты первой группы также получали три цикла терапии ECF адъювантно [10].

К адъювантной терапии оперированного рака пищевода прибегают лишь в тех случаях, когда предоперационная химиотерапия не проводилась. Обычно применяют



режим РС (паклитаксел + цисплатин) через 8–12 недель после операции. Всего выполняют три цикла терапии с трехнедельным интервалом.

Паллиативная химиотерапия нерезектабельного, или метастатического рака пищевода приводит к объективному улучшению в 35–42% случаев, выживаемость – один год в 34% случаев, медиана общей выживаемости этой категории больных – 9–11 месяцев.

Наиболее популярны режимы EOX, DCF, IC (ириротекан + цисплатин), PC [11].

Из таргетных препаратов при нерезектабельном раке пищевода назначают бевацизумаб. Описан режим «бевацизумаб + капецитабин + цисплатин». Добавление антиангиогенного препарата к упомянутой комбинации приводит к увеличению времени до прогрессирования и объективного эффекта до 46%. Общая выживаемость не отличается от группы больных, принимающих только химиопрепараты.

У 15% больных аденокарциномой пищевода и 4% пациентов с плоскоклеточным раком пищевода гиперэкспрессирован ген HER2. Добавление трастузумаба к режиму CF или к схеме «цисплатин + капецитабин» повышает медиану общей выживаемости до 13,8 месяца [12].

Резюмируя сказанное в отношении рака пищевода, следует отметить, что у пациентов с такой опухолью имеют место стабильно низкие цифры отдаленной выживаемости в развитых, развивающихся странах, России и США (17%). В европейских странах этот показатель составляет 13%, выше он только в Японии – 34,4% [13].

Желудок

Рак желудка остается актуальной онкологической проблемой. В мире им болевают около 990 000 человек, умирают 740 000. Соотношение мужчин и женщин – 1,7:1. Наивысший уровень заболеваемости в Японии,

Китае, Бразилии, Португалии (> 50/100 000 у мужчин), низкая частота рака желудка в Северной Америке и Южной Африке (10/10 000 у мужчин) [7, 14].

Своеобразная ситуация в США. В течение 30 лет в этой стране заболеваемость и смертность от рака желудка до 1980-х гг. снижались на 2–7% в год. Современные показатели смертности составляют лишь 20% от показателя 1950-х гг. Снижение уровня заболеваемости в США, Великобритании и других развитых странах эпидемиологи связывают не с диагностическими победами, а с улучшением хранения продуктов питания (доступность холодильников), повсеместным уменьшением таких процессов приготовления пищи, как копчение и засолка, повышением потребления свежих фруктов и овощей, контролем *Helicobacter pylori*. С 1980-х гг. в США начали регистрировать увеличение случаев развития рака проксимального отдела желудка и гастроэзофагеального перехода. Темпы роста значительные – второе место после меланомы и рака легкого. Рак желудка в локальной стадии диагностируется лишь в 24% случаев. Общая пятилетняя выживаемость достигает 26%. В 2011 г. зарегистрировано 21 520 новых больных, умерло 10 340, соотношение заболеваемости и смертности – 0,48 [15–17]. В Японии в 2012 г. раком желудка заболело 117 320 человек, умерло 49 830, соотношение заболеваемости и смертности – 0,42. Локальный рак желудка в Японии первично диагностируется у 51,5% пациентов. У 50% больных, выявляемых при скрининге, с помощью видеогастрокамеры обнаруживаются опухоли с поражением только слизистой оболочки или подслизистого слоя. Пятилетняя выживаемость достигает 64,3% [13].

В России в 2013 г. рак желудка диагностирован у 37 293 больных, умерло 31 469 пациентов, соотношение заболеваемости и смертности – 0,84. Показатели

значительно хуже, чем в Японии или США, из-за поздней диагностики. В 69,6% случаев рак желудка выявляется в стадии III или IV [1].

В мировой практике получила распространение классификация рака желудка, сформулированная в 1965 г. финским исследователем P. Lauren. Согласно этой классификации рак желудка подразделяется на два субтипа – кишечную форму и диффузный вариант аденокарциномы [18].

Кишечную форму называют эпидемической, поскольку она доминирует в странах с наивысшей заболеваемостью. Подобный вариант железистого рака наиболее дифференцирован. Развитию опухоли предшествуют атрофия слизистой оболочки, дисплазия, кишечная метаплазия, хроническая инфекция *H. pylori*. Опухоль чаще встречается у мужчин в дистальном отделе желудка. Заболеваемость повышается с возрастом. Наблюдается тенденция в большей степени к отдаленному метастазированию, чем к инвазии соседних органов. Диффузный рак желудка – низкодифференцированный, перстневидно-клеточный, поражает чаще лиц молодого возраста, прогностически более неблагоприятен, чем кишечная форма. Локализуется в проксимальных отделах желудка, характеризуется ранним поражением подслизистого слоя желудка, трансмуральным распространением на соседние органы. Метастазирует главным образом лимфогенным путем.

Кишечная форма распространена в странах Азии, в том числе в Японии, Южной Америке, диффузная форма – чаще в США и странах Западной Европы. В России оба варианта рака желудка наблюдаются с близкой частотой. Точных данных нет.

Молекулярные изменения при раке желудка менее выражены, чем при раке толстой кишки. Многие генные мишени наблюдаются в 1–5% случаев. Разработчики таргетных препаратов предпо-



читают создавать их для наиболее многочисленных когорт пациентов. Чаще при кишечной форме мутированы репаративные гены hMSH3, hMSH6. В 7–17% случаев гиперэкспрессированы HER2, EGFR, FGFR2 (рецепторы эпидермального и фибробластного факторов роста). При диффузной форме имеют место мутации P53, E-кадгерина, гена CDH-1 в длинном плече 16-й хромосомы [6]. Хирургическая операция (R0) при локальном раке желудка дает максимальные шансы для отдаленной выживаемости больных. При раке желудка выполняется эндоскопическая мукозальная резекция (распространение получила в Японии при опухоли T1N0, выявляемой при скрининге в 34,9% случаев) в отсутствие признаков инвазии и изъязвления при размерах опухоли не более 30 мм. Пятилетняя выживаемость таких больных в Японии – 97,6% [13]. При проксимальном раке желудка выполняется тотальная гастрэктомия. Летальность после субтотальных резекций при такой локализации в два раза выше, чем после тотального удаления желудка. При дистальной топографии рака желудка не выявлено различия в отдаленных результатах после субтотальной или тотальной гастрэктомии. Субтотальная операция считается стандартом при дистальном раке (отступление от краев опухоли – 5–6 см) [19]. Споры между японскими хирургами и специалистами других стран о масштабах диссекции лимфоузлов D1 или D2 при резектабельном раке желудка стихли после достоверного улучшения отдаленных результатов у больных, подвергнутых D2-диссекции, предусматривающей удаление 11 коллекторов лимфы. Поддержка и развитие данного направления японской хирургии рака желудка М.И. Давыдовым и его школой способствовали применению диссекции лимфатических узлов объемом D2 в качестве стандарта в России [20].

В Японии для адъювантной терапии после радикальной операции по поводу стадий II и III рака желудка назначают препарат S1 (фторпиримидин) внутрь в течение года. Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость увеличивается на 11 и 12% соответственно по сравнению с чисто хирургическим контролем.

В крупном английском исследовании у 502 больных оценивали роль периадъювантной терапии резектабельного рака желудка (три цикла химиотерапии по схеме ECF до операции и три цикла после операции) в сравнении с чисто хирургической группой. Пятилетняя общая выживаемость составила 36 и 23% [12].

J.S. Macdonald и соавт. подвергли химиолучевому лечению 500 больных после радикальной операции по поводу рака желудка. Назначалась лучевая терапия (суммарно 45 Gy по 1,8 Gy/сут) + три цикла химиотерапии по схеме «фторурацил + лейковорин». В контрольной группе проводилась только операция. Трехлетняя выживаемость составила 50 и 41% соответственно [21].

Эффективность периоперационной схемы химиотерапии (цисплатин + фторурацил, два-три курса перед хирургическим вмешательством и три-четыре курса после операции) доказана во французском многоцентровом исследовании. Резектабельность – 84% после химиотерапии и 73% у пациентов контрольной группы, выживаемость пять лет без прогрессирования – 34 и 19%, общая пятилетняя выживаемость – 38 и 24% [22].

Химиотерапия диссеминированного рака желудка носит паллиативный характер. Эффект отмечается у 35–40% больных с медианой общей выживаемости 8–10 месяцев.

Перечислим популярные режимы химиотерапии метастатического рака желудка:

✓ доцетаксел + цисплатин + фторурацил: время до прогрессирования в первой линии терапии – 9,2 месяца;

✓ капецитабин + оксалиплатин: медиана выживаемости – 8,6 месяца;

✓ эпирубицин + оксалиплатин + капецитабин: медиана выживаемости – 11,2 месяца, противоопухолевый эффект – 48%;

✓ иринотекан + цисплатин: медиана выживаемости – 8–10 месяцев;

✓ этопозид + лейковорин + фторурацил: применяется у пожилых и ослабленных больных, а также во второй линии терапии [23].

HER2 – рецептор EGF гиперэкспрессирован у 13–22% больных раком желудка, чаще при кишечном типе рака (по сравнению с диффузным – инфильтративным) и в зоне гастроэзофагеального соединения (в отличие от других отделов желудка). Гиперэкспрессия белка HER2 оценивается иммуногистохимически (FISH-реакция). HER2 активирует сигнальные пути факторов роста. В отличие от рака молочной железы, при котором в одном из молекулярных подтипов присутствует высокая экспрессия HER2, режимы химиотерапии вместе с моноклональными антителами – трастузумабом позволяют добиться эффекта 81%. При HER2-позитивном раке желудка эффект этого препарата меньше. Общий эффект от химиотерапии повышается на 12% при добавлении трастузумаба, а медиана выживаемости увеличивается до 13,8 месяца (в контрольной группе – 11,3 месяца) [23].

Объективное улучшение зарегистрировано во второй линии лечения HER2-позитивного рака

Трастузумаб – эмтанзин (иммуноконъюгат) отличает лучшая доставка в опухолевые клетки. При второй линии терапии рака желудка эффект этого лекарственного средства в режиме монотерапии выше такового паклитаксела или доцетаксела



желудка лапатинибом с паклитакселом или с капецитабином и оксалиплатином всего на два месяца (из-за альтернативных сигнальных путей).

Доказана эффективность пертузумаба при развитии резистентности к трастузумабу при HER2-позитивном раке молочной железы. Пертузумаб связывает EGFR, HER3, HER4, другие эпитопы, подавляя обходные пути пролиферативных сигналов. Начаты исследования при HER2-позитивном раке желудка [4].

Перспективны результаты фазы III изучения препарата трастузумаб – эмтанзин (иммуноконъюгат). Его отличает лучшая доставка в опухолевые клетки. При второй линии терапии рака желудка эффект нового лекарственного средства в режиме монотерапии выше такового паклитаксела или доцетаксела [23]. Из антиангиогенных препаратов при метастатическом раке желудка во второй линии терапии продемонстрирован эффект рамуцирумаба. Препарат в комбинации с паклитакселом снижает риск смерти на 19% по сравнению с монотерапией таксанами. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) разрешило применение рамуцирумаба при диссеминированном раке желудка [23].

Из мультитаргетных тирозинкиназных ингибиторов сорафениб, применяемый в первой линии, увеличивает общую выживаемость до 14,7 месяца. Время до прогрессирования – до 10 месяцев. Применение сунитиниба во второй линии терапии увеличивает общую медиану выживаемости до 12,7 месяца [4].

Резюмируя результаты лекарственной терапии рака желудка, отметим, что большинство пациентов с такой опухолью не переживают один год. Надежды на лучшие результаты специалисты связывают с идентификацией новых мишеней для таргетной терапии, созданием мультитаргетных лекарственных средств.

Толстая кишка

Рак толстой кишки в реестре мировой онкологической заболеваемости в 2011 г. занимал третье место у мужчин (663 600 больных) и второе место у женщин (570 100). Умерло 320 600 мужчин и 288 100 женщин. В развитых странах на долю рака толстой кишки приходится 13% всех вновь диагностированных опухолей, в развивающихся странах – 7,1%. Доля от общих показателей онкологической смертности, обусловленная этим видом опухоли, в развитых странах составляет 13%, в развивающихся – 11% [3].

Рассмотрим статистику, принципы хирургического и лучевого лечения отдельно для рака ободочной кишки и рака прямой кишки. В России рак ободочной кишки диагностирован в 2013 г. у 34 792 больных, в 27,9% случаев – стадия IV, в 29,9% – стадия III. Умерло 21 957 пациентов. Соотношение заболеваемости и смертности – 0,63. Рак прямой кишки выявлен у 26 350 больных, у 23,7% пациентов – стадия IV, у 25,7% – стадия III. Умерло 16 795 пациентов. Соотношение заболеваемости и смертности – 0,63 [1].

В США рак толстой кишки диагностирован в 2013 г. у 142 820 пациентов, умерло 47 610 больных, соотношение заболеваемости и смертности – 0,33. 19% пациентов имели стадию IV. Пятилетняя выживаемость при локализованном раке составила 92%, при регионарном – 70%, при метастатическом – 10% [4].

В Японии рак ободочной железы диагностирован у 71 194 больных, у 25% – стадия III, у 18,8% – стадия IV. Умерло 31 050 пациентов, соотношение заболеваемости и смертности – 0,44. Пятилетняя выживаемость – 66,1%. Рак прямой кишки диагностирован у 37 946 больных, у 27,9% – стадия III, у 16,1% – стадия IV. Умерло 14 694 пациента, соотношение заболеваемости и смертности – 0,39. Пятилетняя выживаемость – 67,1% [13].

На долю опухолей слепой и восходящей кишки приходится 30%, поперечно-ободочной – 10%, нис-

ходящей – 15%, сигмовидной – 25%, прямой – 20% [24].

Более 95% злокачественных опухолей толстой кишки – аденокарциномы. Опухоли подразделяют на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные и недифференцированные. Муцинозные и перстневидно-клеточные аденокарциномы достаточно редки. Крайне редки нейроэндокринные новообразования, гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденосквамозный и плоскоклеточный рак [5].

Колоректальные полипы классифицируют по происхождению – эпителиальные (аденоматозные и гиперпластические) (наиболее распространенные), гамартомы (при синдроме Пейтца – Джигерса и ювенильном полипозе), воспалительные и мезенхимальные и по структуре и степени дисплазии – тубулярные (низкий риск малигнизации), тубулярно-ворсинчатые (промежуточный риск), ворсинчатые (высокий риск малигнизации) [5].

Соматические мутации генного аппарата эпителиальной клетки толстой кишки инициируют многоступенчатый процесс малигнизации, продолжающийся от 10 до 30 лет. Он начинается с инактивации супрессорного гена APC (делеция в длинном плече 5-й хромосомы), затем следуют мутации K-RAS и превращение дисплазии в аденому. Далее – рак *in situ* из-за потери гена DPC4 (в длинном плече 18-й хромосомы). Инактивация P53 завершает процесс трансформации.

Комиссия по анализу генома человека представила подробные результаты молекулярного исследования 224 раковых новообразований толстой кишки. В 84% случаев в среднем в каждой опухоли обнаружено 58 повреждающих гены мутаций, в остальных 16% гипермутированных клеток выявлено 728 мутационных нарушений генов.

Ключевыми мишенями терапии соматического рака толстой кишки являются нарушения онкогенов и супрессорных генов



(в скобках указан процент их частоты): онкогены K-RAS (40–45%), N-RAS (5–10%), PIK3CA (15–20%), BRAF (40–50%), амплификация EGFR (5–10%), CDK8 (10–15%), CMYC (10–15%), ERBB2 (5%), супрессорные гены APC (80–85%), TP53 (60%), FBXW7 (10%), SMAD4 (15%), PTEN (10%), SMAD2 (5–10%), ACVR2A (10%), TGFBR2 (15%) [6, 25].

Наследственный рак толстой кишки обнаруживается у 5–6% больных. Его подразделяют на две группы: возникающий на почве синдрома семейного аденоматозного полипоза (FAP) и наследственный неполипозный колоректальный рак (HNCRC).

1. Семейный аденоматозный полипоз – синдром, характеризующийся развитием сотен тысяч полипов во второй и третьей декадах жизни. К 39–40 годам у нелеченых больных развивается рак толстой кишки. Пациенты нуждаются в хирургическом удалении толстой кишки как можно раньше. Герминальные мутации гена APC отмечаются у 95% больных с этим синдромом (изменения в длинном плече 5-й хромосомы). 1а. Аттенуированный (менее выраженный) семейный полипоз АFAP (число полипов не выше 100) трансформируется в рак толстой кишки в пятой-шестой декаде жизни, обусловлен мутациями в проксимальном и дистальном экзонах гена APC.

1б. Синдром Гарднера – кишечные симптомы те же, что при FAP, но у больных одновременно с полипозом кишечника растут десмоидные опухоли и остеомы нижней челюсти. Мутации APC обнаруживаются в кодонах 1403 и 1578.

1в. Синдром Туркота – в кишечнике тысячи аденоматозных полипов, при их малигнизации кроме рака толстой кишки развиваются медуллобластомы.

1г. Синдром Пейтца – Егерса характеризуется развитием множественных гамартомных полипов и периоральной пигментацией. Синдром обусловлен мутациями супрессорного гена LKB1/STK11 (хромосома 19p).

1д. Ювенильный гамартомный полипоз в толстом и тонком кишечнике и желудке, встречается у детей и подростков, чаще до пяти лет, в 80% случаев локализуется в прямой кишке, обусловлен мутациями супрессорного гена SMAD4/DPCA.

2. Наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Линча I и синдром Линча II) характеризуется развитием аденом в толстой кишке с той же частотой, как у всего населения, но малигнизация происходит значительно быстрее, как правило из-за мутаций репаративных ДНК-генов – MSH2, MLH1, PMS2, MSH6 (дефекты хромосом 2p и 3p).

При синдроме Линча I рак развивается только в толстой кишке, в 56% в проксимальном ее отделе. Возраст заболевших на 20–30 лет меньше, чем при спорадическом раке толстой кишки. При синдроме Линча II опухоли возникают одновременно в толстой кишке, яичниках, эндометрии, желудке, тонкой кишке и других органах [4, 6, 7].

Основной метод лечения рака ободочной кишки – хирургический. Он предусматривает удаление опухоли с проксимальным и дистальным запасом для элиминации подслизистого лимфатического распространения опухолевых клеток, удаление регионарных лимфатических узлов, визуальное интраоперационное стадирование болезни, минимизацию постхирургических функциональных нарушений (не в ущерб радикальности операции).

Типы резекции зависят от анатомической локализации рака:

- при раке слепой и восходящей кишки – правосторонняя гемиколэктомия;
- поражении поперечно-ободочной кишки – ее удаление с анатомозом между восходящей и нисходящей кишкой;
- раке нисходящего отдела – левосторонняя гемиколэктомия;
- раке сигмы – ее резекция или левосторонняя гемиколэктомия.

При наследственном раке выполняется радикальная колэктомия. При раке прямой кишки стандартными операциями являются тотальная мезоректальная резекция, либо передняя резекция прямой кишки при среднем или высоком расположении опухоли, либо брюшно-промежностная резекция при низкой локализации рака. При T1N0 возможно выполнение трансанальных операций.

В практику лечения дистального рака прямой кишки внесены существенные коррективы. Оказалось, что рецепторы, от которых зависит эффект удержания газов и кала, расположены вне прямой кишки – в коже промежности. В настоящее время используют стенты и штифты для анастомозирования сигмы и ануса, проводят сфинктеросохраняющие операции [5, 7, 24].

Лучевая терапия рака ободочной кишки рутинно не применяется. При раке прямой кишки метод неoadъювантной лучевой терапии уменьшает стадийность и улучшает местный контроль. Послеоперационное облучение призвано сократить локальные рецидивы. Стандартные дозы лучевой терапии – 45 Gy, 25 фракций [24].

Германские исследователи сравнили у 500 больных раком прямой кишки (T3–T4) эффект неoadъювантной и адъювантной лучевой терапии (50,4 Gy) за 28 фракций. Пациенты обеих групп получали фторурацил (инфузии) 1000 мг/м² в первый – пятый и 21–25-й дни во время предоперационного или послеоперационного облучения. Все больные подверглись радикальной операции на прямой кишке.

Частота послеоперационных рецидивов рака прямой кишки – 6% после неoadъювантной химиолучевой терапии и 13% – после адъювантной (p = 0,0006). Отдаленные результаты статистически не достоверны. Токсичность стадий III и IV непосредственная и поздняя более выражены при адъювантной химиотерапии – 40

Онкология



и 27% ($p=0,001$) и 24 и 14% соответственно ($p=0,01$) [25].

Медиана выживаемости после химиотерапии больных с метастатическим раком наибольшая после режимов FOLFOX, FOLFIRINOX (фторурацил + лейковорин + оксалиплатин + иринотекан), FOLFIRI, XELOX (капецитабин + оксалиплатин), XELIRI (капецитабин + иринотекан) 17–21 месяцев. Из таргетных препаратов для лечения рака толстой кишки стадии IV применяются цетуксимаб или панитумумаб. При диком типе гена K-RAS бевацизумаб в комбинации с упомянутыми режимами химиотерапии на несколько месяцев увеличивает медиану выживаемости. Международным консенсусом Европейского сообщества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) в 2012 г. в Швейцарии приняты рекомендации по адъювантной терапии рака толстой кишки стадий II и III и системной лекарственной терапии метастатического рака толстой кишки.

При стадии III адъювантная химиотерапия обязательна у лиц моложе 70 лет по схеме FOLFOX каждые две недели (12 циклов) или XELOX каждые две недели (восемь циклов). При соматической осложненности у лиц старше 70 лет назначается фторурацил + лейковорин каждые три-четыре недели (шесть циклов). При стадии III адъювантная химиотерапия увеличивает пятилетнюю выживаемость на 4,2% [24, 26].

При стадии II адъювантная терапия показана при прогностически неблагоприятных факторах – при послеоперационном исследовании менее 12 лимфатических узлов, сосудистой или периневральной опухолевой инвазии, перфорации или непроходимости [26].

В соответствии с международным консенсусом больные метастатическим раком толстой кишки подразделяются на четыре группы:

- нулевая: у больных резектабельные метастазы в печени и/или легких, R0 выполнима у 25% таких больных, у 30–40% пациентов после резекции печени выживаемость составляет пять лет [4];
- первая: у пациентов этой группы R0 невыполнима из-за большого числа или размеров метастазов. Но операция может стать выполнимой после интенсивной лекарственной терапии. Пациентов этой группы подразделяют на две подгруппы в зависимости от мутаций K-RAS в опухоли. Если их нет, в качестве первой линии назначают режимы FOLFIRI + цетуксимаб или FOLFOX + цетуксимаб или панитумумаб. У пациентов с мутированным K-RAS в качестве первой линии применяют FOLFOX + бевацизумаб или XELOX + бевацизумаб. Для второй линии терапии в группе с немутированным K-RAS назначают FOLFOX + бевацизумаб или XELOX, при мутациях K-RAS – FOLFOXIRI. В результате химиотерапии 30–35% больных с уменьшенными размерами метастазов в печени или легких подвергаются хирургическому лечению, 20–25% живут пять лет, 10% – более пяти лет;
- вторая: пациенты с множественными метастазами в разных зонах, болезнь быстро прогрессирует, сопутствующие заболевания позволяют провести системную химиотерапию, которая назначается для уменьшения размеров опухоли, приостановки или замедления прогрессирования;
- третья: больные с множественными метастазами, отягощены сопутствующими заболеваниями, цели терапии – замедление прогрессирования, симптоматический эффект. Желательна монотерапия или малотоксичные режимы [26].

В арсенале лекарственных средств, способных сдерживать рост метастатического рака толстой кишки, – фторпирими-

дины, капецитабин, TAS-102, оксалиплатин, иринотекан, ми-томицин, цетуксимаб, бевацизумаб, регорафениб, афлиберцепт.

Заключение

Средние показатели медианы пятилетней выживаемости больных раком пищевода – 17–18%. Летальный исход обусловлен локальным метастазированием. Медиана выживаемости при химиотерапии нерезектабельного рака пищевода – 8–10 месяцев.

Самые высокие цифры пятилетней выживаемости больных раком желудка – 64,6% – в Японии. Это обусловлено распространенным в этой стране скринингом: у 50% пациентов рак желудка диагностируют в локальной стадии. Химиотерапия носит паллиативный характер, медиана выживаемости больных метастатическим раком желудка – 8–10 месяцев.

Стадийность при диагностике рака толстой кишки отражается на отдаленной выживаемости: при локальном раке – 90%, регионарном – 70%, метастатическом – 10%. Опухоли толстой кишки в большей степени чувствительны к химиотерапии, медиана выживаемости метастатических больных – 17–21 месяц. Режимы FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FOLFIRINOX признаны высокоэффективными.

Завершена молекулярная характеристика геномов опухолей толстой кишки, желудка, пищевода. Определены молекулярные цели таргетной терапии в большей степени при раке толстой кишки и желудка.

Созданы таргетные препараты против рака толстой кишки – цетуксимаб, панитумумаб (мишени EGFR), бевацизумаб (мишень VEGF), афлиберцепт (мишени VEGFA, VEGFB, PGF и их рецепторы), мультитаргетный препарат регорафениб (мишени VEGFR 1, 2, 3, KIT, RET, BRAF, PDGFR, FGFR). При лечении рака желудка применяют трастузумаб и трастузумаб эмтанзин (мишень HER2), рамуцирумаб (мишень VEGFR2), со-



рафениб (мишени RAF, VEGFR2, PDGFR-beta), бевацизумаб, японские фторпиримидиновые антиметаболиты S1 и TAS-102. При раке пищевода скромный эффект

достигнут на фоне применения бевацизумаба в комбинации с капецитабином. Несомненно, молекулярно-биологические разработки откроют

новые возможности терапии диссеминированного рака названных локализаций и уменьшат объемы калечащих операций при раннем раке. ☺

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М., 2015.
2. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. М.: Практическая медицина, 2007.
3. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. № 4. P. 212–236.
4. Abraham J., Gully J.L., Allegra C.J. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 4th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia PA, 2014. P. 480–489.
5. Humphrey P.A., Dehner L.P., Pfeifer J.D. The Washington manual of surgical pathology. 2nd ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia PA, 2012. P. 97–103.
6. Mendelsohn J., Howley P.M., Israel M.A. et al. Molecular basis of cancer. Elsevier Inc., 2015.
7. Kantarjian H.M., Wolff R.A., Koller C.A. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 2nd ed. China: McGraw-Hill, 2011.
8. Urschel J.D., Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer // Am. J. Surg. 2003. Vol. 185. № 6. P. 538–543.
9. Van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschoot J.J. et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 22. P. 2074–2084.
10. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 1. P. 11–20.
11. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 1. P. 36–46.
12. Bang Y.J., van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9742. P. 687–697.
13. Cancer statistics in Japan – 2012.
14. Price P., Sikora K. Treatment of cancer. CRC Press. Taylor and Francis, 2015.
15. Global Cancer Facts and Figures. 2007 // www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/global-factsandfigures2007rev2p.pdf.
16. Alberts S.R., Goldberg R.M. Gastrointestinal tract cancer. Manual of Clinical Oncology. Eds. D.A. Casciano. Wolters Kluwer, 2009.
17. Rose M.G. Oncology in primary care. Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
18. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification // Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1965. Vol. 64. P. 31–49.
19. Chaudry M.A., Winslet M.C. Oxford specialists handbooks in surgical oncology. OXFORD University Press, 2009.
20. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. М.: ЭКСМО, 2011.
21. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 10. P. 725–730.
22. Perry's The chemotherapy source book, 5th ed. Wolters Kluwer Health, 2012.
23. Chanine G. Gastric Cancer in the Era of Targeted Therapy. ICACT, 2015.
24. Gearhart S.L., Ahuja N. Early diagnosis and treatment of cancer series: colorectal cancer. SAUNDERS ELSEVIER, 2011.
25. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer // Nature. 2012. Vol. 487. № 7407. P. 330–337.
26. Schmoll H.J., van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 10. P. 2479–2516.

Drug Therapy of Gastrointestinal Tumors

A.M. Garin, I.S. Bazin

Russian Oncology Scientific Center named after N.N. Blokhin

Contact person: Avgust Mikhaylovich Garin, agarin@mail.ru

Drug therapy of the tumors residing in esophagus, stomach, colon and rectum are discussed in detail.

Key words: gastrointestinal tumors, adenocarcinoma, squamous cell cancer, bevacizumab



Перспективы применения российских биологических препаратов в терапии злокачественных новообразований

Рассмотрению способов повышения доступности эффективной современной биологической терапии с помощью отечественных аналоговых и оригинальных биологических препаратов был посвящен сателлитный симпозиум, организованный компанией BIOCAD в рамках Петербургского онкологического форума «Белые ночи – 2015». На симпозиуме под председательством ведущего научного сотрудника отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Марины Борисовны СТЕНИНОЙ эксперты обсудили результаты международных клинических исследований первого отечественного биоаналога трастузумаба в терапии рака молочной железы, первого отечественного биоаналога бевацизумаба в терапии немелкоклеточного рака легкого и первого российского инновационного препарата Г-КСФ пролонгированного действия эмпэгфилграстима в профилактике нейтропении у онкологических больных. Все докладчики сошлись во мнении, что появление на фармацевтическом рынке отечественных биологических препаратов позволит повысить доступность лечения онкологических заболеваний.



Р.А. Иванов

Инновационная отечественная биофармацевтическая компания полного цикла BIOCAD (Biopharmaceutical Company) – одна из немногих компаний в России, которая обладает инфраструктурой, необходимой для полного цикла работ по созданию и производству первых в стране препаратов на основе моноклональных антител для лече-

Разработка отечественных высокотехнологичных препаратов как способ повышения доступности дорогостоящих лекарственных средств

ния онкологических заболеваний. Вице-президент по биомедицинским исследованиям и развитию ЗАО «БИОКАД» Роман Алексеевич ИВАНОВ в своем выступлении кратко охарактеризовал основные отличия подходов к исследованиям воспроизведенных и оригинальных препаратов, а также биоаналогов.

Как известно, биологические лекарственные средства бывают оригинальными и воспроизведенными. Воспроизведенные биологические препараты с доказанной эквивалентностью оригинальному препарату называются биоаналогами, поскольку точную копию биологического лекарственного средства создать невозможно. В отношении биоаналогов применяются особые

подходы к доказательству их эквивалентности оригинальным препаратам.

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency – EMA) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) разработали свод рекомендаций в отношении объема исследований биоаналогов для подтверждения их соответствия оригинальным лекарственным средствам. Рекомендации предусматривают прежде всего большой объем сравнительных исследований физико-химических и биологических свойств.



Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

Основной акцент делается на сравнительном исследовании характеристик качества, способных оказывать влияние на биологические свойства молекул – структуру белка, посттрансляционные модификации, чистоту и профиль примесей, функциональные характеристики. Идентичность структуры – это не только последовательность аминокислот. Это еще и сложная пространственная ориентация белковых цепей и молекул, составляющая вторичную и третичную структуры белка. Это характеристики, связанные с зарядом белковой молекулы, ориентацией в пространстве и т.д. Не случайно для доказательства идентичности структуры применяется комплекс из десятков методов, дополняющих друг друга.

Молекулы терапевтических белков, синтезируемые клетками млекопитающих, имеют уникальный состав сахаров – так называемый профиль гликозилирования, характеристика которого во многом зависит от способа производства белка, условий культивирования клеток-продуцентов. Гликозилирование влияет на такие важные биологические свойства моноклонального антитела, как цитотоксичность, фармакокинетика, иммуногенность. Именно поэтому для подтверждения идентичности профиля гликозилирования применяется целый комплекс методов. Тщательным образом контролируются и примеси, как связанные с деградацией белковой молекулы, так и возникающие в процессе очистки.

Для выявления малейших различий в биологической активности между биоаналогом и оригинальным препаратом необходимо использовать данные многочисленных сравнительных исследований *in vitro*.

Только после доказанного полного соответствия всех характеристик биоаналога оригинальному препарату проводятся сравнительные доклинические исследования на

релевантных животных, подробные сравнительные исследования фармакокинетики и фармакодинамики биоаналога. Затем выполняются сравнительные клинические исследования эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналога по одному показанию, наиболее чувствительному в отношении выявления возможных различий. Если доказана эквивалентность по одному наиболее чувствительному показанию, считается, что биоаналог может применяться и по другим показаниям, одобренным для оригинального препарата (то есть возможна экстраполяция показаний к применению).

Основной целью сравнительных клинических исследований является демонстрация идентичности терапевтических эффектов биоаналога эффектам оригинального препарата.

Подход к выбору первичной конечной точки в исследованиях биоаналога отличается от такового в исследованиях оригинального препарата – в онкологии наиболее приемлема частота ответа. Точки, которые используются в исследованиях оригинальных препаратов (общая выживаемость, выживаемость, свободная от прогрессирования), менее чувствительны для выявления различий между биоаналогами и оригинальными препаратами.

Важным аспектом в исследованиях биоаналогов является изучение их профиля безопасности, который должен соответствовать таковому оригинального препарата и демонстрировать отсутствие нехарактерных для оригинального препарата побочных эффектов.

В России до 2010 г. отсутствовали четкие требования к клиническому исследованию биоаналогов. В результате на отечественном фармацевтическом рынке появились так называемые *sору biologics* – препараты, которые нельзя назвать биоаналогами из-за отсутствия данных сравни-

тельных исследований. С сентября 2010 г. российским законодательством закреплено обязательное проведение сравнительных клинических исследований. В 2014 г. вышло в свет Руководство по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, в котором требования к исследованиям биоаналогов соответствуют рекомендациям ВОЗ, ЕМА и FDA. С 1 января 2016 г. вступят в силу Правила исследований биологических препаратов Евразийского экономического союза, которые представляют аутентичный перевод всех рекомендаций Евросоюза.

По словам Р.А. Иванова, фактически завершена работа по приведению российских требований к исследованиям биоаналогов в соответствие с международными стандартами.

В стране завершилась и большая работа по созданию Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, которые соответствуют европейским правилам GMP. «Компания BIOCAD одной из первых в этом году получила заключение о соответствии производителя лекарственных средств требованиям стандарта надлежащей производственной практики», – констатировал Р.А. Иванов.

Между тем во многих странах пока полностью не решены вопросы взаимозаменяемости оригинальных препаратов и биоаналогов. Все чаще звучит мнение, что, если биоаналог прошел все необходимые сравнительные исследования, оригинальный биологический препарат может быть заменен биоаналогом.

В настоящее время во Франции законодательно закреплена возможность автоматической замены оригинальных препаратов биоаналогами у пациентов, начинающих лечение биологическими лекарственными средствами. Подобный порядок действует и в большинстве скандинавских стран.

Онкология



Рис. 1. Биоаналоги BIOCAD: ближайшее будущее

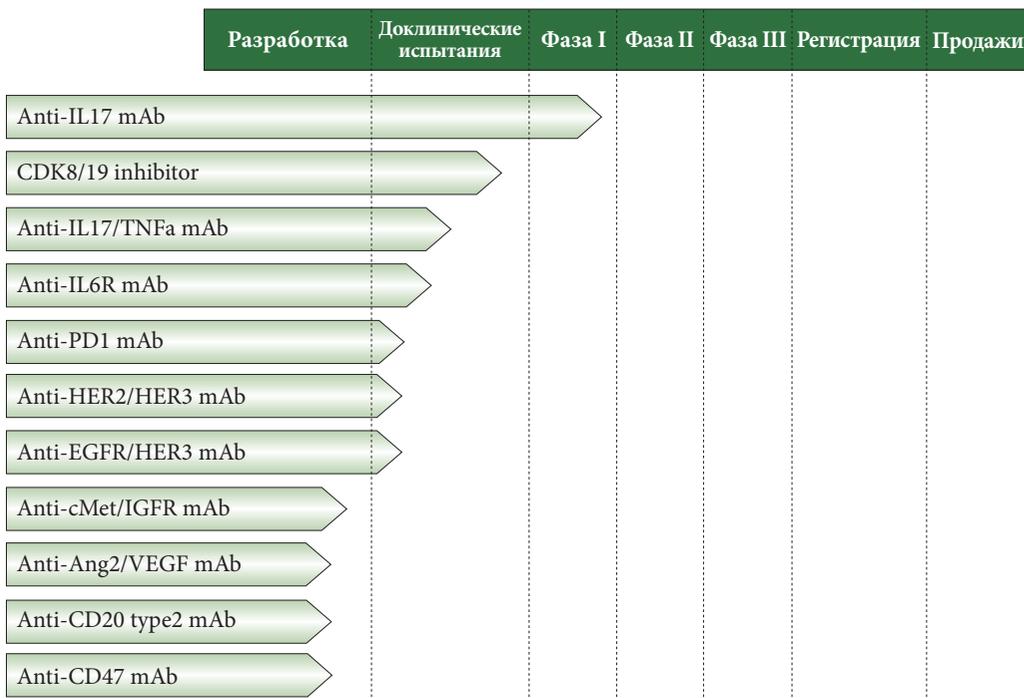


Рис. 2. Препараты в разработке: инновационные лекарственные средства

В силу специфичности системы государственных закупок в России у отечественных врачей меньше свободы выбора в назначении препарата. Минздрав России разработал проект постановления о процедуре установления взаимозаменяемости препаратов. Документ вступит в силу в 2016 г. В ближайшие три года все ранее зарегистрированные препараты

пройдут проверку на соответствие жестким современным требованиям. С 2018 г. у учреждений здравоохранения появится возможность закупать лекарственные средства только с доказанной взаимозаменяемостью референтному препарату. Появление на отечественном фармацевтическом рынке качественных и безопасных биоаналогов – позитивная тенденция. На-

пример, после появления первого биоаналога гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (препарат Лейкостим® компании BIOCAD) средняя стоимость препаратов этой группы снизилась более чем в два раза, а потребление препаратов колониестимулирующего фактора возросло в три раза. То есть в три раза больше пациентов начали получать эффективное лечение.

Другой пример – биоаналог ритуксимаба – препарат Ацеллбия (ритуксимаб), произведенный компанией BIOCAD, – первый российский препарат моноклональных антител. Более низкая стоимость отечественного биоаналога по сравнению с оригинальным препаратом (на 23%) позволила государству сэкономить свыше 30 млн долларов США. В настоящее время более 1000 пациентов перешли на использование российского биоаналога ритуксимаба. При этом сигналов о различиях в профиле безопасности препаратов не зарегистрировано. В ближайшем будущем на российском фармацевтическом рынке появится целый ряд произведенных компанией BIOCAD биоаналогов (рис. 1).

Завершается процедура регистрации биоаналога бевацизумаба, проходит процедуру регистрации биоаналог трастузумаба, осуществляются клинические исследования разных фаз биоаналогов интерферона бета-1a, пэгинтерферона альфа-2a, дарбэпоэтина, инфликсимаба, адалимумаба.

Вместе с тем, как отметил Р.А. Иванов, производство биоаналогов – только первый этап развития компании BIOCAD. Ее будущее связано с разработкой оригинальных лекарственных средств. Сейчас в разработке и на разных стадиях исследований находятся 11 инновационных лекарственных средств (рис. 2).

«В настоящее время мы завершили разработку антитела к PD-1, которое по функциональной активности не уступает ниволумабу.



Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

Во втором квартале 2016 г. начнется его клиническое исследование. На более ранних стадиях исследований находятся еще несколько препаратов, которые будут применяться в комбинации в области иммуноонкологии», – пояснил докладчик.

В 2016 г. компания планирует проведение клинических исследований таких инновационных

лекарственных средств, как биспецифические антитела к HER2/HER3 и EGFR/HER3. Двойное блокирование этих мишеней позволит увеличить эффективность терапии рака молочной железы и колоректального рака соответственно. В начале 2016 г. предполагается старт клинических исследований ингибитора CDK8/19, который обладает огромным по-

тенциалом как препарат первой линии терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы и ER-позитивного рака молочной железы.

Завершая выступление, Р.А. Иванов пообещал через год представить первые результаты исследований новых оригинальных лекарственных препаратов, разработанных компанией BIOCAD.

Итоги третьей фазы клинических исследований биоаналога трастузумаба компании BIOCAD

Во втором квартале 2015 г. был завершен анализ результатов международного сравнительного клинического исследования фазы III первого отечественного биоаналога трастузумаба – препарата BCD-022 и оригинального препарата трастузумаба Герцептин®. Трастузумаб – ключевой препарат таргетной терапии HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ), однако его применение в рутинной клинической практике пока ограничено высокой стоимостью. Внедрение в клиническую практику воспроизведенного препарата трастузумаба будет способствовать значительному повышению доступности современной высокоэффективной терапии для больных РМЖ.

Научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Екатерина Олеговна ИГНАТОВА ознакомила участников симпозиума с результатами международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования фазы III, которое проводилось в более чем 30 исследовательских центрах на территории РФ, ближнего и дальнего зарубежья.

В исследовании приняли участие в общей сложности 126 пациенток с HER2-положительным метаста-

тическим РМЖ. Все больные были стратифицированы согласно возрасту, предшествующей терапии, статусу гормональных рецепторов и рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. Пациентки первой группы получали BCD-022 в нагрузочной дозе 8 мг/кг однократно (один цикл) с переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг каждые три недели (пять циклов). Пациентки второй группы получали Герцептин® по аналогичной схеме. Кроме того, в обеих группах вводился паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение трех часов в первый день каждого трехнедельного цикла. Лечение продолжалось до шести циклов или до прогрессирования заболевания либо до наступления непереносимой токсичности. По окончании шести циклов терапии больные с полным либо частичным ответом или стабилизацией заболевания по решению врача-исследователя переводились в период поддерживающего лечения и наблюдения.

Обе группы были сопоставимы по характеристикам основного заболевания и демографическим параметрам. Большинство пациенток имели инвазивный рак неспецифического типа с гиперэкспрессией HER2 3+, более чем у 50% больных отсутствовала экспрессия гормональных рецепторов. Метастазы в двух и более органах были зарегистрированы примерно у половины пациенток в обеих



К.м.н.
Е.О. Игнатова

группах. Основными местами локализации отдаленных метастазов были печень, легкие, лимфатические узлы, кости. Большинству пациенток проводили хирургическое лечение и лучевую терапию. Менее половины из них получали адъювантную или неoadъювантную химиотерапию.

Эффективность терапии оценивалась по данным компьютерной томографии (КТ) с использованием критериев RECIST 1.1. КТ проводили на скрининге, после трех и шести циклов терапии. Если при КТ после третьего или шестого цикла терапии был выявлен полный или частичный ответ, выполняли КТ через четыре недели для подтверждения достигнутого ответа. Эффективность терапии (лучший ответ) оценивалась по результатам КТ независимым специалистом, заслепленным в отношении проводимого больным лечения.

Первичной конечной точкой анализа эффективности была общая



Таблица 1. Развитие нежелательных явлений

Параметр, абс. (%)	Группа VCD-022 (n = 63)	Группа Герцептина (n = 61)	p*
Любые НЯ, в том числе СНЯ	62 (98,41)	60 (98,36)	1,0
СНЯ	4 (6,35)	6 (9,84)	0,202
СНЯ, связанные с препаратом	1 (1,59)	4 (6,56)	0,202
Отложено курсов в связи с развитием НЯ/СНЯ	3 (4,76)	3 (4,92)	1,0
Иммуногенность	3 (4,76)	1 (1,64)	0,619
Летальный исход	2 (3,17)	1 (1,64)	1,0

* Двусторонний точный критерий Фишера/Критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

частота ответов (полные ответы + частичные ответы), вторичными – частота полных и частичных ответов, частота стабилизации опухолевого ответа и частота прогрессирования заболевания. В анализ эффективности суммарно вошли 110 больных: 56 из группы VCD-022, 54 из группы Герцептина. Общая частота ответа (ОЧО) в группе препарата VCD-022 составила 53,57% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 40,70–65,98%), а в группе препарата Герцептин® – 53,70% (95% ДИ 40,60–66,31%) соответственно. Разница ОЧО в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила -0,13% (95% ДИ -19,83–18,35%) ($p = 0,862$, критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ (-19,83%) превышала установленную границу не меньшей эффективности, что позволило сделать вывод о не меньшей эффективности препарата VCD-022 по сравнению с препаратом Герцептин®. Отношение шансов для ОЧО составило 0,9947 (95% ДИ 0,470–2,105), что также указывало на отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами терапии. Статистически значимых различий не было и при сравнении прочих параметров оценки эффективности. Анализ безопасности проводили стандартными методами – на основании данных о регистрации нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных яв-

лений (СНЯ), результатов клинико-лабораторных анализов, инструментальных обследований и данных физикального осмотра, которые осуществлялись согласно графику процедур. В анализ безопасности вошли все пациентки, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата или препарата сравнения. Суммарно 124 пациентки: 63 из группы VCD-022, 61 из группы Герцептина. В целом на протяжении исследования какие-либо НЯ были зарегистрированы у 62 (98,41%) пациенток группы препарата VCD-022 и у 60 (98,36%) больных группы препарата Герцептин®. СНЯ были выявлены в общей сложности у десяти пациенток: у четырех (6,35%) из группы VCD-022 и шести (9,84%) из группы препарата сравнения (причем у одной больной зарегистрировано два СНЯ). Таким образом, в группе сравнения насчитывалось семь (11,48%) СНЯ. В большинстве случаев СНЯ были обусловлены наличием сопутствующей патологии, воздействием химиопрепаратов, применяемых в рамках комбинированной химиотерапии, либо другими не связанными с исследуемой терапией причинами (табл. 1). По мнению исследователей, только у одной (1,59%) пациентки из группы VCD-022 и четырех (6,56%) из группы препарата сравнения связь с исследуемой терапией была расценена как «вероятная» или «возможная».

Среди НЯ наиболее часто встречались явления гематологической токсичности, включавшие нейтропению, лейкопению, лимфопению, анемию и тромбоцитопению. Несколько реже регистрировались отклонения ряда биохимических показателей: гипергликемия, гиперурикемия, повышение уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевины. Среди прочих НЯ наиболее распространенными были алопеции, нарушения со стороны скелетно-мышечной системы (артралгии, миалгии, оссалгии, боль в спине), со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея, стоматит), со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, пароксизмальная фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия), слабость, головная боль, со стороны органов дыхания – острая пневмония, острые респираторные заболевания. Статистически значимых различий между группами не выявлено ни по одному из зарегистрированных НЯ.

Важным параметром безопасности при исследовании препаратов моноклональных антител является иммуногенность. В данном клиническом исследовании оценивали частоту образования и титр связывающих и нейтрализующих антител к трастузумабу. Исследование иммуногенности выявило три (4,76%) случая появления антител к трастузумабу в группе исследуемого препарата и один (1,64%) случай в группе препарата сравнения ($p = 0,619$). Из них нейтрализующая активность была выявлена у одной пациентки из группы исследуемого препарата и одной больной из группы сравнения ($p = 1,0$). Таким образом, статистически значимых различий между группами препарата VCD-022 и препарата Герцептин® по частоте образования как связывающих, так и нейтрализующих антител не было. Оба препарата характеризо-



Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

вались низкой частотой выявления антител к трастузумабу.

Фармакокинетику препаратов оценивали по результатам определения трастузумаба в сыворотке крови больных в конкретные временные точки. Проводили анализ стандартных фармакокинетических параметров после первого и шестого циклов терапии, а также определяли концентрации трастузумаба перед каждым введением с последующим расчетом C_{trough} . Проведенный анализ показал, что как после однократного, так и после многократного введения исследуемого препарата и препарата сравнения концентрации трастузумаба в крови пациентов изменялись аналогичным образом.

Настоящее исследование выполнено с учетом европейских рекомендаций по оценке биоэквивалентности, а также руководства по изучению биоанало-

гов моноклональных антител. Статистическое сравнение по первичной фармакокинетической конечной точке ($AUC_{(0-504)}$) позволило получить 90% ДИ для отношения средних геометрических $AUC_{(0-504)}$ – 83,31–113,55%. Данный интервал соответствует установленным пределам эквивалентности фармакокинетических показателей 80–125%. 90% ДИ для отношения средних геометрических C_{max} исследуемого препарата и препарата сравнения составил 88,33–111,14%, что также соответствует интервалу 80–125%. Сравнение испытуемых групп по прочим вторичным конечным точкам (T_{max} , $T_{1/2}$) с помощью стандартных статистических критериев также показало отсутствие статистически значимых различий. При анализе на шестом цикле статистическое сравнение по всем основным фармакокинетичес-

ким параметрам ($AUC_{(0-504)}$, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$) с помощью стандартных статистических критериев продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий между группами. Статистически значимых различий по показателю C_{trough} между группами не зарегистрировано ни в одном из циклов. Следовательно, можно сделать вывод об эквивалентности фармакокинетических свойств препаратов BCD-022 и Герцептин® при внутривенном введении. Резюмируя информацию, полученную в рамках крупномасштабного клинического исследования биоаналога трастузумаба, докладчик, которая также являлась исследователем в одном из ведущих клинических центров, отметила, что данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности исследуемого препарата BCD-022 и препарата сравнения Герцептин®.

Итоги клинического исследования фазы III биоаналога бевацизумаба в популяции пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Ведущий научный сотрудник отдела хирургической пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н. Сергей Владимирович ОРЛОВ начал свое выступление с краткого напоминания о том, какой серьезной проблемой для современной онкологии является лечение рака легкого, о достижениях в терапии этого заболевания и месте бевацизумаба в схеме лечения.

Рак легкого – одно из самых распространенных злокачественных новообразований в мире. Рак легкого занимает третье место по числу ежегодно выявляемых случаев заболеваемости и первое по ежегодному числу смертей среди всех злокачественных опухолей. При этом на долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в структуре заболевае-

мости раком легкого приходится 80%. За последние десятилетия благодаря развитию знаний о молекулярных механизмах патогенеза НМРЛ достигнуты заметные успехи в разработке подходов к лечению этого заболевания, в первую очередь направленной, таргетной терапии. Внедрены в клиническую практику препараты, блокирующие фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), киназу анапластической лимфомы (ALK).

Один из первых и наиболее клинически изученных таргетных препаратов в онкологии – бевацизумаб, гуманизированное моноклональное антитело к VEGF. Препарат обладает доказанной в клинических исследованиях эффективностью в терапии поздних стадий немелкоклеточного рака легкого; его использование



Д.м.н.
С.В. Орлов

не только увеличивает частоту опухолевого ответа на химиотерапию и выживаемость без прогрессирования заболевания, но и продлевает жизнь пациентов. Согласно актуальным международным рекомендациям, применение бевацизумаба показано в первой линии лечения распространенного неплоскоклеточного НМРЛ. К сожалению, возможности использования бевацизумаба в клинике значительно ограничи-



Таблица 2. Результаты оценки эффективности

Показатель	Группа BCD-021 (n = 54)		Группа Авастина (n = 56)		p
	абс.	(95% ДИ)	абс.	(95% ДИ)	
<i>Первичная конечная точка</i>					
Общая частота ответа	23	42,59 (30,33–55,83)	22	39,29 (27,58–52,27)	0,874*
Разность общей частоты ответа	3,30% (-14,96–21,40)				
<i>Вторичные конечные точки</i>					
Полный ответ	1	1,85 (0,33–9,77)	1	1,79 (0,32–9,45)	1,000**
Частичный ответ	22	40,74 (28,68–54,03)	21	37,50 (26,01–50,59)	0,879*
Стабилизация	28	51,85 (38,85–64,60)	29	51,79 (39,01–64,34)	1,000*
Прогрессирование	3	5,56 (1,91–15,11)	5	8,93 (3,88–19,26)	0,717*

* Критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

** Двусторонний точный критерий Фишера.

ваются высокой стоимостью оригинального препарата.

Перспективный путь повышения доступности современной терапии, активно развивающийся в наши дни во всем мире, в том числе в США и Европейском Союзе, – внедрение в клиническую практику биоаналогов. Компанией BIOCAD разработан первый в России биоаналог бевацизумаба. С.В. Орлов рассказал о его разработке, подробно остановившись на результатах проведенного клинического исследования фазы III, и поделился личным опытом применения препарата в клинической практике.

На доклиническом этапе разработки препарата был проведен весь необходимый объем сравнительных исследований с оригинальным препаратом бевацизумаба Авастин®, в ходе которых оценивали структурные, физико-химические и биологические свойства, специфическую активность, токсикологические характеристики, фармакокинетику. Проведенные исследования показали отсутствие значимых различий между биоаналогом бевацизумаба и оригинальным препаратом бевацизумаба по всем изучавшимся характеристикам, что определило возможность продолжения изучения препарата в клинических исследованиях.

В конце 2014 г. были подведены итоги сравнительного клинического исследования фазы III биоаналога бевацизумаба производства компании BIOCAD (BCD-021) и оригинального препарата Авастин®, проводимого в 26 исследовательских центрах на территории России и стран ближнего зарубежья. Результаты данного исследования были представлены в июне 2015 г. в рамках постерной сессии ежегодного собрания Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO).

В исследовании приняли участие 138 пациентов с впервые выявленным неоперабельным или метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу препарата BCD-021 и группу препарата Авастин®. Схема лечения была следующей: в обеих группах пациенты получали паклитаксел в дозе 175 мг/м² внутривенно в течение трех часов и карбоплатин в дозе, достаточной для достижения AUC 6 мг/мл × мин, внутривенно в течение 15–30 минут, сразу после паклитаксела. Сразу после карбоплатина в зависимости от присвоенной группы пациенты получали BCD-021 или Авастин® в дозе 15 мг/кг внутривенно в виде 90-минутной инфузии. Все пре-

параты вводились в первый день каждого трехнедельного цикла. Лечение продолжалось до шести циклов или до прогрессирования заболевания либо до наступления непереносимых явлений токсичности.

При оценке эффективности первичной конечной точкой была определена общая частота ответов (частичный ответ + полный ответ) после получения до шести курсов терапии, оценивавшаяся по данным компьютерной томографии с использованием критериев RECIST 1.1. Для оценки фармакокинетики в ходе исследования определяли сывороточные концентрации бевацизумаба у всех пациентов перед каждым введением препаратов, а также в конкретных временных точках на первом и шестом циклах химиотерапии. При оценке безопасности анализировали частоту НЯ, СНЯ, частоту отмены лечения вследствие НЯ. Дополнительно исследовали иммуногенность терапии.

Группы пациентов были сопоставимы по исходным демографическим параметрам (возраст, вес, рост, пол), общему состоянию по шкале ECOG и характеристикам основного заболевания (продолжительность времени с момента постановки диагноза, предшествующая терапия, морфологическая характеристика опухоли, число и локализация отдаленных метастазов). У большинства пациентов была диагностирована стадия IV НМРЛ (49 (90,74%) и 46 (82,14%) больных в группах BCD-021 и Авастина соответственно) (p > 0,05).

В анализ эффективности были включены все больные, которые получили хотя бы одно введение препарата BCD-021 или Авастина и у которых можно было оценить достигнутый ответ (n = 110, 54 (78,26%) пациента группы BCD-021 и 56 (81,20%) пациентов группы Авастина).

На основании данных КТ общая частота ответа в группе препарата BCD-021 составила 42,59% (95%



Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

ДИ 30,33–55,83%), а в группе препарата Авастин® – 39,29% (95% ДИ 27,58–52,27%).

Разница показателя в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила 3,30% с 95% ДИ -14,96–21,40% ($p = 0,874$, критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ (-14,96%) превысила установленную границу не меньшей эффективности, а следовательно, препарат BCD-021 продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с препаратом Авастин®. Отношение шансов для ОЧО составило 1,145 (95% ДИ 0,500–2,629), что также указывало на отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами терапии. При сравнении дополнительных параметров оценки эффективности также не выявлено статистически значимых различий (табл. 2).

В анализ безопасности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препарата BCD-021 или Авастина ($n = 134$). Оба препарата продемонстрировали приемлемый профиль токсичности и переносимости. Не выявлено значимых различий между группами препаратов как по общей частоте НЯ, так и по частоте каждого из зарегистрированных НЯ. Среди НЯ наиболее часто встречались явления гематологической токсичности, включавшие нейтропению, лейкопению, лимфопению, анемию и тромбоцитопению. Несколько реже регистрировались отклонения ряда биохимических показателей крови: гипергликемия, гиперурикемия, увеличение уровня мочевины, повышение активности ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ. Среди прочих НЯ наиболее часто наблюдались алопеции, нарушения со стороны скелетно-мышечной системы (артралгии, миалгии, оссалгии, боль в спине), со стороны пищеварительной

системы (тошнота, рвота, диарея, стоматит), со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия), слабость, головная боль, а также нарушения со стороны органов дыхания (легочное кровотечение, кровохарканье, одышка, кашель).

СНЯ выявлены в общей сложности у 22 пациентов: у 14 (20,59%) из группы BCD-021 (у двух из них зарегистрировано по два СНЯ) и восьми (12,12%) из группы сравнения. В большинстве случаев СНЯ были обусловлены наличием сопутствующей патологии, воздействием химиопрепаратов, применяемых в рамках комбинированной химиотерапии, либо другими причинами, не связанными с исследуемой терапией. Не установлено значимых различий между группами по частоте встречаемости любых СНЯ ($p > 0,05$).

Согласно международным рекомендациям по исследованию воспроизведенных препаратов моноклональных антител, клинические исследования эффективности и безопасности должны включать оценку иммуногенности препаратов. По результатам обследования пациентов установлено по одному случаю появления связывающих антител (с нейтрализующей активностью) к бевацизумабу в каждой группе. Таким образом, оба препарата характеризовались низкой иммуногенностью.

В целом анализ безопасности продемонстрировал отсутствие значимых различий между группами по основным параметрам безопасности.

Анализ показателей фармакокинетики проводили в соответствии с международными рекомендациями по исследованию биоэквивалентности. Результаты исследования показали, что как после однократного, так и после многократного введения препаратов BCD-021 и Авастин® концентрации бевацизумаба в крови пациентов изменялись аналогич-

ным образом. Статистическое сравнение по первичной фармакокинетической конечной точке ($AUC_{(0-504)}$) позволило получить 90% ДИ для отношения средних геометрических $AUC_{(0-504)}$ – 80,67–109,69%. Данный интервал соответствует установленным пределам эквивалентности фармакокинетических показателей 80–125%. 90% ДИ для отношения средних геометрических C_{max} исследуемого препарата и препарата сравнения составил 89,12–111,35%, что также соответствует установленному интервалу 80–125%. При сравнении испытуемых групп по прочим вторичным конечным точкам (T_{max} , $T_{1/2}$) с помощью стандартных статистических критериев статистически значимые различия между группами также отсутствовали. При анализе на шестом цикле статистическое сравнение по всем основным фармакокинетическим параметрам ($AUC_{(0-504)}$, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$) с помощью стандартных статистических критериев показало отсутствие статистически значимых различий между группами. Статистически значимых различий по показателю C_{trough} между группами не зарегистрировано ни в одном из циклов. Следовательно, можно говорить об эквивалентности фармакокинетических свойств препаратов BCD-021 и Авастин® при внутривенном введении.

Резюмируя сказанное, С.В. Орлов подчеркнул, что анализ данных клинического исследования подтвердил отсутствие значимых различий между препаратами BCD-021 и Авастин® по всем исследовавшимся показателям. Препарат BCD-021 может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику, что позволит повысить доступность современной терапии для пациентов со многими злокачественными опухолями и значительно улучшить результаты терапии, одновременно уменьшив затраты на лечение.

Онкология



М.Н. Нечаева

Оригинальный отечественный препарат Г-КСФ пролонгированного действия эмпэгфилграстим: анализ результатов регистрационного исследования

Компанией BIOCAD разработан новый оригинальный препарат пегилированного филграсTIMа – эмпэгфилграсTIM пролонгированного действия для профилактики таких тяжелых осложнений химиотерапии, как нейтропения. Препарат успешно прошел клинические испытания. Врач-онколог Архангельского клинического онкологического диспансера Марина Николаевна НЕЧАЕВА рассказала о ходе клинической разработки препарата и его уникальных особенностях.

Физико-химические свойства молекулы препарата эмпэгфилграсTIM имеют отличия от первого препарата пегилированного филграсTIMа на рынке – Неуластима. Молекулярная масса остатка полиэтиленгликоля в составе эмпэгфилграсTIMа составляет 30 кДа, в то время как в составе Неуластима содержится полиэтиленгликоль массой 20 кДа. Увеличение

массы полиэтиленгликоля приводит к тому, что он стерически дальше располагается от активной части молекулы препарата – филграсTIMа. Благодаря этому специфическая активность препарата эмпэгфилграсTIM превышает такую Неуластима – 84–94 и 68% соответственно. На сегодняшний день выполнен весь объем сравнительных физико-химических, доклинических и клинических исследований препарата эмпэгфилграсTIM. В конце 2014 г. завершен анализ данных исследования фазы III, в котором наряду с другими медицинскими центрами участвовали и специалисты Архангельского онкологического диспансера. М.Н. Нечаева представила участникам симпозиума основные результаты завершенного исследования.

В международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с двойным маскированием эффективности нового препарата BCD-017 (эмпэгфилграсTIM) оценивали на протяжении четырех циклов химиотерапии у больных РМЖ. Препаратом сравнения был непегилированный филграсTIM (Лейкостим®), производимый также компанией BIOCAD. В исследовании участвовали 135 пациенток с РМЖ стадий II–IV, ран-

домизированных в три группы в соотношении 1:1:1 (пациентки в двух группах получали две разных дозировки эмпэгфилграсTIMа, в третьей группе – непегилированный филграсTIM). Все участницы исследования получали химиотерапию по схеме «доцетаксел 75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²». На второй день, не менее чем через 24 часа после введения химиотерапии, начиналось введение исследуемой терапии.

Пациенткам первой группы однократно подкожно вводили препарат BCD-017 в дозе 6 мг с последующим ежедневным введением плацебо (0,0083 мл/кг). Пациенткам второй группы на второй день однократно подкожно вводили препарат BCD-017 7,5 мг с последующим ежедневным введением плацебо (0,0083 мл/кг). Плацебо в первых двух группах вводили до достижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) $10 \times 10^9/\text{л}$, но не более 14 дней. Пациенткам группы сравнения плацебо вводилось однократно, препарат сравнения вводился в дозе 5 мг/кг до тех пор, пока АЧН не достигало $10 \times 10^9/\text{л}$, но не более 14 дней. Использование двойного маскирования подразумевало применение двух видов плацебо – первый вид, внешне не отличимый от препарата сравнения, – в группах исследуемого препарата, второй, не отличимый от исследуемого препарата, – в группе сравнения.

Основным показателем, по которому оценивали эффективность терапии, в данном исследовании была продолжительность нейтропении 4-й степени тяжести на первом цикле химиотерапии. Максимальные показатели продолжительности нейтропении 4-й степени отмечались в группе филграсTIMа, различия с показателями в группах исследования препарата BCD-017 носили статистически значимый характер. Кроме того, согласно данным исследования, на протяжении

Таблица 3. Частота развития нейтропении 3–4-й степени и фебрильной нейтропении

Показатель	Группа BCD-017 6 мг (n = 42), абс. (%)	Группа BCD-017 7,5 мг (n = 43), абс. (%)	Группа Лейкостима (n = 40), абс. (%)	p*
Все циклы				
■ нейтропении 3–4-й степени	40 (95,23)	34 (79,07)	40 (100,00)	0,536
■ фебрильная нейтропении	1 (2,38)	3 (6,98)	2 (4,65)	0,787
Первый цикл				
■ нейтропении 3–4-й степени	31 (73,81)	29 (67,44)	35 (87,50)	0,131
■ фебрильная нейтропении	1 (2,38)	1 (2,33)	2 (4,65)	0,737

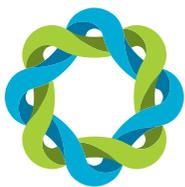
* Критерий хи-квадрат Пирсона для сравнения нескольких слоев данных.

- Разработка и производство субстанций и лекарственных препаратов в соответствии с международными стандартами надлежащих практик
- Реализация уникального проекта по созданию инновационных лекарственных препаратов на основе моноклональных антител — MabNext
- Лидер по количеству клинических исследований среди отечественных производителей, первой проводит международные клинические исследования
- Активный участник государственной программы по импортозамещению стратегически значимых дорогостоящих лекарственных препаратов
- Офисы и представительства компании расположены в США, Бразилии, Китае, Индии, Сингапуре и других странах

>40 лекарственных препаратов в разработке, из них **>10** – оригинальные.

30 лекарственных препаратов зарегистрировано, из них **4** – оригинальные.

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ BIOSCAD



«Курс на выздоровление»
для больных онкологическими заболеваниями и гепатитом С



«БЕТАлайф»
поддержка пациентов с рассеянным склерозом



**Защита окружающей среды.
Оказание социальной помощи
незащищенным слоям населения**

BIOSCAD – НАУКА ДЛЯ ЖИЗНИ

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А
Тел.: +7 (812) 380-49-33, факс: +7 (812) 380-49-34 www.biocad.ru
Лицензия: 12393-ЛС-П от 03.04.2013 г.



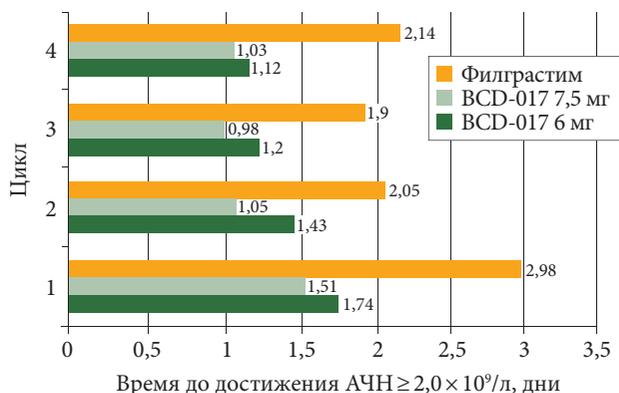


Рис. 3. Время до восстановления АЧН $\geq 2,0 \times 10^9/l$

всех четырех циклов тяжелая нейтропения (3–4-й степени) чаще имела место в группе филграстима, ее частота составляла 100%. Для сравнения: в группе, получавшей BCD-017 7,5 мг, частота тяжелой нейтропении была ниже – 79,07%. Тем не менее данные различия не достигали статистической значимости. Фебрильная нейтропения в ходе исследования встречалась редко, ее частота не отличалась в группах (табл. 3).

В течение первого цикла терапии тяжелые инфекции не регистрировались ни в одной группе, а со второго по четвертый цикл – только в группе Лейкостима (10%). К случаям тяжелой инфекции в ходе исследования относились по одному случаю пневмонии, рожистого воспаления правого предплечья, воспаления атеромы предплечья, фурункула области носа.

При оценке надир уровня нейтрофилов было выявлено, что в группе филграстима он был достоверно ниже, чем в группах BCD-017 6 и 7,5 мг. При этом в группе BCD-017 7,5 мг на первом цикле терапии надир нейтрофилов почти в два раза превышал показатели в группе филграстима и был близок к нижней границе нормы, в то время как в группе филграстима соответствовал нейтропении 4-й степени.

Время до восстановления нормального АЧН постепенно уменьшалось с первого по четвертый цикл (рис. 3). Наиболее длительным процесс восстановления нейтрофилов в крови до нормального уровня был в груп-

пе Лейкостима. Так, во время четвертого цикла до достижения нормального числа нейтрофилов в группе Лейкостима потребовалось 2,14 дня. В группах BCD-017 6 мг и BCD-017 7,5 мг эти показатели составили 1,12 и 1,03 дня соответственно.

НЯ в ходе исследования наблюдались практически у всех пациенток, но в большинстве случаев были связаны с применявшейся схемой химиотерапии. Частота явлений гематологической токсичности не имела значимых различий во всех группах исследования, за исключением лейкопении 4-й степени, чаще наблюдавшейся в группе филграстима, что косвенно говорило в пользу большей эффективности препарата BCD-017. Не выявлено достоверных различий между группами по негематологическим явлениям и НЯ, в том числе свойственным препаратам гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и местным реакциям. СНЯ чаще отмечались в группе Лейкостима (11,63%), но различия между группами были недостоверны.

Таким образом, итоги клинического исследования фазы III продемонстрировали не меньшую эффективность нового пегилированного

филграстима – препарата эмпэгфилграстим по сравнению с непегилированным филграстимом – препаратом Лейкостим®. При этом профиль безопасности препарата эмпэгфилграстим был аналогичен таковому препарата Лейкостим®.

На основании анализа данных об эффективности, безопасности и фармакокинетики доза препарата эмпэгфилграстим 7,5 мг была выбрана как наиболее предпочтительная для клинического применения, поскольку обеспечивала наибольшую эффективность без повышения токсичности.

В заключение М.Н. Нечаева рассказала об опыте применения препарата BCD-017 в рамках исследования фазы III в Архангельском областном онкологическом диспансере. В исследование было включено 36 пациенток. Данные, полученные в этом диспансере, соответствовали общим результатам исследования. По мнению М.Н. Нечаевой, внедрение эмпэгфилграстима в клиническую практику будет способствовать повышению безопасности терапии и улучшит результаты лечения больных, получающих миелосупрессивную химиотерапию по поводу злокачественных новообразований.

Заключение

Представленные на симпозиуме результаты клинических исследований подтверждают занимаемые компанией BIOCAD ведущие позиции среди отечественных фармацевтических компаний. Исследования фазы III с участием больных РМЖ и НМРЛ убедительно доказали терапевтическую эквивалентность биоаналога трастузумаба и биоаналога бевацизумаба производства компании BIOCAD оригинальным препаратам. Внедрение этих препаратов в клиническую практику может повысить доступность современной противоопухолевой терапии для пациентов с самыми распространенными в России злокачественными новообразова-

ниями и снизить затраты на эффективное лечение.

Первый оригинальный отечественный препарат Г-КСФ пролонгированного действия, разработанный среди отечественных фармацевтических компаний BIOCAD, доказал свою эффективность и безопасность в сравнении с золотым стандартом профилактики нейтропении у больных, получающих химиотерапию препаратом филграстим. Удобный режим введения и высокая эффективность препарата эмпэгфилграстим позволяют рассматривать его применение как весьма перспективный метод профилактики таких тяжелых осложнений химиотерапевтического лечения, как фебрильная нейтропения и нейтропенические инфекции, в данной популяции пациентов. ☺



VI СЪЕЗД ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ

с международным участием «Достижения
и перспективы детской онкологии»

**1-3 октября
2015 года**

Бизнес-отель «Бородино-Холл»
Москва, ул. Русаковская, д. 13, стр. 5

С 1 по 3 октября 2015 года в Москве состоится VI Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии».

В программе задействованы ведущие спикеры из России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В рамках мероприятия специалисты обсудят инновационные методы работы, разберут сложные клинические случаи и примут участие в секции для родителей, чьи дети больны онкологическими заболеваниями.

VI Съезд детских онкологов России организует **Российское общество детских онкологов (РОДО)** с целью обсуждения ключевых вопросов и основных проблем современной детской онкологии. Мероприятие на три дня станет площадкой для дискуссии и обмена опытом между российскими и зарубежными экспертами.



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Российский
онкологический
научный центр
им. Н. Н. Блохина



НИИ детской онкологии
и гематологии

VI Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии» состоится с 1 по 3 октября 2015 г. в Бизнес-отеле «Бородино-Холл» по адресу: Москва, ул. Русаковская, д. 13, стр. 5.

Подробную информацию о мероприятии можно узнать на сайте: rusoncology.ru



Метастатический гормоночувствительный рак молочной железы в постменопаузе: НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

В Санкт-Петербурге 8–10 июня 2015 г. состоялся Первый Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи – 2015». Форум объединил 15 конференций, среди которых научно-практические мероприятия, такие как «Петровские чтения» и «Диагностика и лечение опухолей молочной железы». Делегаты форума приняли активное участие в обсуждении современных подходов к диагностике, хирургической, лекарственной и лучевой терапии пациентов с онкологическими заболеваниями различных локализаций.

В рамках форума 9 июня 2015 г. состоялся симпозиум, организованный при поддержке компании «АстраЗенека». Специалисты-онкологи обсудили актуальные проблемы лечения рака молочной железы у больных в постменопаузальном периоде, продемонстрировали преимущества применения фулвестранта при гормоночувствительных опухолях.



П.-Ф. Конте

Вопросы выбора оптимального метода терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ) у женщин в постменопаузальном периоде подробно рассмотрел Пьер-Франко КОНТЕ (Университет г. Падуа, Италия). Он подчеркнул, что при распространенном (метастатическом) раке

Выбор терапии при метастатическом гормоночувствительном раке молочной железы в постменопаузе

молочной железы гормональная терапия является предпочтительным вариантом для большинства пациенток.

В рекомендациях Национальной сети многопрофильных онкологических центров США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) указано, что у многих женщин с гормоночувствительным РМЖ при прогрессировании заболевания хорошего лечебного эффекта удается добиться при последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии. Именно поэтому пациентки с подобной опухолью, отвечающие на гормональное лечение либо уменьшением массы (размеров) опухоли, либо длительной стабилизацией процесса, при прогрессировании

заболевания должны получать последующую гормонотерапию¹.

Гормонотерапия считается эффективным методом лечения гормоночувствительного рака даже при наличии висцеральных метастазов в отсутствие резистентности к гормонотерапии².

Таким образом, гормонотерапия – основной вид лечения больных гормоночувствительным РМЖ. Исключение составляют два случая – клинически агрессивное течение заболевания, требующее более быстрого эффекта, и наличие сомнений в чувствительности опухоли к эндокринной терапии³.

Согласно результатам исследований, у пациенток с гормоночувствительным метастатическим РМЖ лечение следует начинать не

¹ Gradishar WJ, Anderson B.O., Balassanian R. et al. Breast Cancer Version 2.2015. Clinical Practice Guidelines in Oncology // J. National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2015. Vol. 13. № 4. P. 448–475.

² Cardoso F, Harbeck N., Fallowfield L. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii11–19.

³ Cardoso F, Fallowfield L., Costa A. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22. Suppl. 6. P. vi25–30.



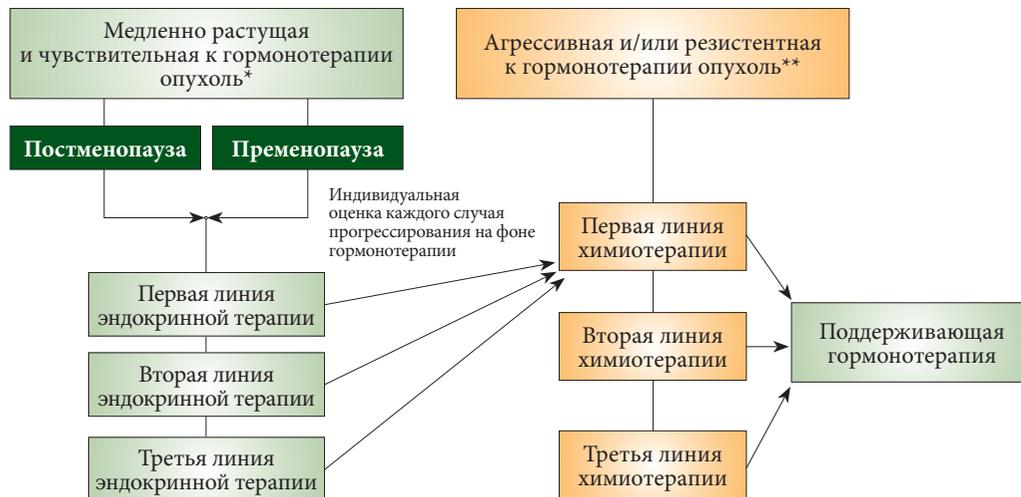
Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

с химиотерапии, а с эндокринной терапией. Сказанное не распространяется на случаи быстро прогрессирующего заболевания. Химиотерапия характеризуется более высокой частотой объективных ответов, но различий в общей выживаемости в группах химиотерапии и гормонотерапии нет. Данные клинических исследований показывают, что эндокринная терапия, как правило, менее токсична⁴.

Часть больных с гормонопозитивным распространенным РМЖ первоначально получают химиотерапию – до достижения наилучшего ответа. Решение о проведении химиотерапии основывается на клинических показаниях, включающих массивное поражение внутренних органов, рецидив во время или вскоре после адъювантной гормонотерапии, симптоматические метастазы. По окончании курса химиотерапии такие пациентки должны получать поддерживающую гормонотерапию.

В одном из исследований оценивали общую выживаемость больных от начала химиотерапии первой линии в зависимости от поддерживающей гормональной терапии. Было показано увеличение медианы общей выживаемости (48,08 месяца) в группе больных с поддерживающей гормонотерапией по сравнению с пациентками группы без гормонотерапии (30,03 месяца)⁵. Алгоритм лечения гормонопозитивного/HER2 (human epidermal growth factor receptor-2)-негативного распространенного РМЖ представлен на рис. 1.

Докладчик отметил, что при назначении лечения необходимо учитывать стадию болезни, морфологическую картину опухоли, индивидуально оценивать каждый случай прогрессирования за-



* Длительный безрецидивный период, небольшая масса опухоли, низкий индекс пролиферации, высокая экспрессия гормональных рецепторов.

** Короткий безрецидивный период, обширное поражение внутренних органов, симптомное заболевание, высокий индекс пролиферации, низкая экспрессия гормональных рецепторов.

Рис. 1. Алгоритм лечения гормонопозитивного/HER2-негативного распространенного рака молочной железы

болевания на фоне гормональной терапии.

В настоящее время, исходя из традиционных подходов к лечению гормонопозитивного РМЖ, висцеральные метастазы не являются противопоказанием к проведению эндокринной терапии. Во второй версии международных согласительных рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) по распространенному раку молочной железы ABC2 (Advanced Breast Cancer 2) висцеральный криз определяется как выраженное нарушение функции органов на основании клинических признаков или данных лабораторных анализов на фоне быстрого прогрессирования заболевания.

По мнению экспертов, висцеральный криз – это не просто наличие

висцеральных метастазов, а серьезное нарушение функции внутренних органов, при котором имеются клинические показания к терапии с быстрым эффектом, когда существует риск, что сменить терапию в случае прогрессирования будет невозможно⁶.

Анализ применения гормональной терапии в лечении гормонопозитивного/HER2-негативного РМЖ продемонстрировал, что в США из 19 120 больных только 60% получили первую линию гормонотерапии, а в Европе из 399 больных – 69%. До первой линии химиотерапии в США в 44% случаев применяют одну линию гормонотерапии, в 12% – две линии и только в 4% – три и более. В Европе в 62% случаев применяют одну линию гормонотерапии, в 7% – две. Предполагается, что использование нескольких линий гормонотерапии в США

⁴ Wilcken N., Hornbuckle J., Ghera D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 2. CD002747.

⁵ Dufresne A., Pivot X., Tournigand C. et al. Maintenance hormonal treatment improves progression free survival after a first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer // Int. J. Med. Sci. 2008. Vol. 5. № 2. P. 100–105.

⁶ Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) // Breast. 2014. Vol. 23. № 5. P. 489–502.



и Европе при гормоноположительном/HER2-негативном метастатическом РМЖ ограничено. Это может быть обусловлено относительно невысокой активностью стандартных гормональных режимов после прогрессирования заболевания на фоне применения нестероидных ингибиторов ароматазы в ранних клинических исследованиях^{7,8}.

В клинических исследованиях новых режимов гормонотерапии во второй линии (фулвестранта в дозе 500 мг, а также гормонотерапии в комбинации с таргетными препаратами) были получены более обнадеживающие показатели клинической эффективности, беспрогрессивной и общей выживаемости. Алгоритм лечения гормоноположительного/HER2-негативного метастатического РМЖ в постменопаузе включает оценку:

- локализации и распространенности заболевания и его симптомов;
- гормонального статуса;
- HER2-статуса;
- временных интервалов без признаков заболевания и без лечения;
- общего состояния больного.

При использовании у пациенток с гормоноположительным метастатическим РМЖ гормонотерапии первой линии медиана времени без прогрессирования может достигать 12–15 месяцев, второй линии – 6–8 месяцев, третьей – 3–4 месяца. При отсутствии эффекта от гормонотерапии или угрозе жизни больной целесообразен переход к первой линии химиотерапии.

Следует отметить, что в случае ранее регистрировавшегося эффекта гормонотерапии повышается ве-

роятность ответа на последующие линии гормонального лечения.

Тем не менее при всех гормоноположительных опухолях рано или поздно развивается резистентность к гормональному лечению (вторичная гормональная резистентность). Резистентность к гормональной терапии может быть первичной (присутствует с самого начала) или вторичной (заболевание прогрессирует после ответа на проведенную терапию). Сегодня стратегия лечения метастатического РМЖ направлена на своевременное выявление заболевания, увеличение общей выживаемости, повышение качества жизни больных и снижение токсичности лечения с учетом первичной и приобретенной резистентности. В настоящее время одним из наиболее распространенных исследований, используемых в диагностике большинства онкологических заболеваний, является биопсия. Биопсия метастазов при рецидиве позволяет уточнить прогноз заболевания и индивидуализировать лечение.

Докладчик привел результаты исследования с участием больных РМЖ, которым выполнили биопсию очагов, подозрительных на рецидив, для определения профиля опухоли. При этом рецидивирование РМЖ отмечалось в 119 случаях. В исследовании оценивали прогностическое значение несоответствия в рецепторном статусе между первичной и рецидивирующей опухолью молочной железы. Установлено, что фенотип опухоли может изменяться в ходе прогрессирования РМЖ⁹. Экспрессия рецепторов к половым гормонам считается одним

из наиболее информативных прогностических критериев при РМЖ. Снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону служит неблагоприятным фактором прогноза, ассоциированным с метастазированием¹⁰.

При гормоноположительном/HER2-негативном распространенном РМЖ применяют такие препараты, как тамоксифен, анастрозол, летрозол, эксеместан, фулвестрант. Кроме того, в настоящее время изучается эффективность комбинаций препаратов. Новые варианты лечения включают такие комбинации, как анти-HER2-препараты + ингибиторы ароматазы при гормоноположительной/HER2-положительной опухоли, фулвестрант 500 мг после ингибитора ароматазы, эверолimus + эксеместан после нестероидных ингибиторов ароматазы. Исследуются комбинации CDK4/6 ингибитор + ингибитор ароматазы, CDK4/6 ингибитор + фулвестрант 500 мг, ингибиторы PARP для гормоноположительных опухолей с мутацией BRCA.

Таким образом, результаты исследований показывают, что, если опухоль не демонстрирует первичную гормонорезистентность, эффективно последовательное применение нескольких линий гормонотерапии – антиэстрогенов (тамоксифен, фулвестрант), ингибиторов ароматазы.

В заключение П.-Ф. Конте подчеркнул, что в свете новых стандартов адъювантной терапии и новых эффективных видов лечения распространенного РМЖ следует пересмотреть определения первичной и вторичной гормональной резистентности¹¹.

⁷ Swallow E., Zhang J., Thomason D. et al. Real-world patterns of endocrine therapy for metastatic hormone-receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) breast cancer patients in the United States: 2002-2012 // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. № 8. P. 1537–1545.

⁸ André F., Neven P., Marinsek N. et al. Disease management patterns for postmenopausal women in Europe with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. № 6. P. 1007–1016.

⁹ Dieci M.V., Barbieri E., Piacentini F. et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 101–108.

¹⁰ Dieci M.V., Piacentini F., Dominici M. et al. Quantitative expression of estrogen receptor on relapse biopsy for ER-positive breast cancer: prognostic impact // *Anticancer. Res.* 2014. Vol. 34. № 7. P. 3657–3662.

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines: breast cancer // www.clinicaltrials.gov.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

Новые возможности эндокринной терапии метастатического рака молочной железы

Старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, доцент кафедры Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА рассказала о современных методах эндокринной терапии метастатического РМЖ. Она отметила, что сохранение качества жизни при лечении этого заболевания остается одной из важнейших целей терапии.

Современный подход к молекулярно-генетической классификации РМЖ позволяет выделить следующие биологические подтипы заболевания: люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный (нелюминальный) и трижды негативный.

При гормонозависимых формах РМЖ (люминальный А, люминальный В) опухолевые клетки содержат рецепторы к стероидным гормонам – эстрогенам или прогестерону. При этом люминальный гормонозависимый подтип РМЖ встречается в 65–75% случаев.

Наличие эстрогеновых рецепторов служит предиктором ответа на планируемую эндокринную терапию¹².

С момента первого применения овариоэктомии в 1896 г. гормонотерапия РМЖ претерпела значительные изменения. В арсенале современной гормонотерапии достаточно большое количество препаратов – от классического препарата тамоксифена до ингибиторов ароматазы, агонистов рилизинг-гормонов и антипрогестинов. С 1994 г. в практику

лечения РМЖ введены чистые антиэстрогены, представляющие собой соединения как стероидной, так и нестероидной природы и лишённые эстрогеновой активности.

Тамоксифен конкурентно связывает рецептор эстрогена, приводя к уменьшению транскрипции генов, регулируемых эстрогеном. Он блокирует фазу G1 клеточного цикла и замедляет пролиферацию. Больным, получающим тамоксифен, показано каждые три месяца выполнение ультразвукового исследования малого таза для определения толщины эндометрия.

Наряду с гормонотерапией тамоксифеном вторым значимым компонентом лечения больных гормонопозитивным РМЖ являются ингибиторы ароматазы третьего поколения. Как известно, эти препараты способны значительно влиять на плотность костной ткани у пациенток. Поэтому даже в отсутствие метастазов в костях пациентки, принимающие препараты ингибиторов ароматазы, должны находиться под наблюдением эндокринолога. При снижении показателей денситометрии им один раз в полгода показано введение остеомодифицирующих агентов.

Согласно метаанализу 35 рандомизированных клинических исследований, проведенному в 1990-е гг. и включавшему 5160 больных, тамоксифен был признан стандартом гормонотерапии. Результаты кохрейновского анализа (2009 г.), в котором сравнивали ингибиторы ароматазы и другие препараты эндокринной терапии в первой линии



Д.м.н.
Т.Ю. Семиглазова

лечения РМЖ, продемонстрировали преимущество ингибиторов ароматазы у пациенток в постменопаузальном периоде¹³. Тем не менее к данным результатам нужно относиться с осторожностью, поскольку более чем у 30–40% пациенток был неизвестен рецепторный статус.

Для улучшения результатов лечения эстроген-чувствительных форм РМЖ разработана новая группа препаратов – чистые антиэстрогены. Представитель этой группы фулвестрант относится к стероидным антиэстрогенам. В отличие от тамоксифена он обеспечивает более полное подавление функции рецепторов эстрогенов и не оказывает эстрогенного эффекта на матку.

В клинической практике используется доза 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день первого месяца¹⁴. По словам Т.Ю. Семиглазовой, такая форма введения препарата облегчает объективный контроль за соблюдением режима терапии.

Изучению эффективности и безопасности фулвестранта посвящен ряд исследований. Так, в ранних клинических исследованиях

¹² Harrell J.C., Dye W.W., Harvell D.M. et al. Estrogen insensitivity in a model of estrogen receptor positive breast cancer lymph node metastasis // Cancer Res. 2007. Vol. 67. № 21. P. 10582–10591.

¹³ Gibson L., Lawrence D., Dawson C., Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. № 4. CD003370.

¹⁴ Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action // Br. J. Cancer. 2004. Vol. 90. Suppl. 1. P. S2–S6.

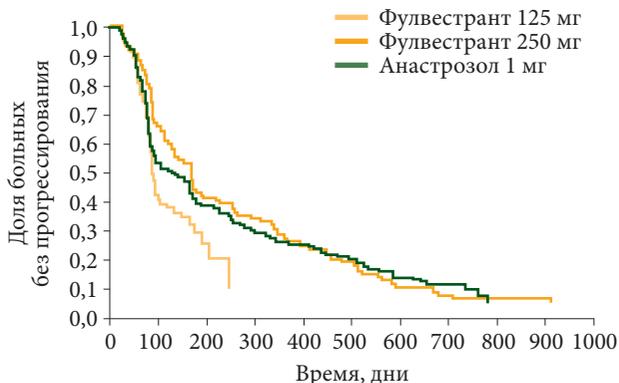


Рис. 2. Сравнительная эффективность анастрозола, фулвестранта 250 мг и фулвестранта 125 мг ежемесячно

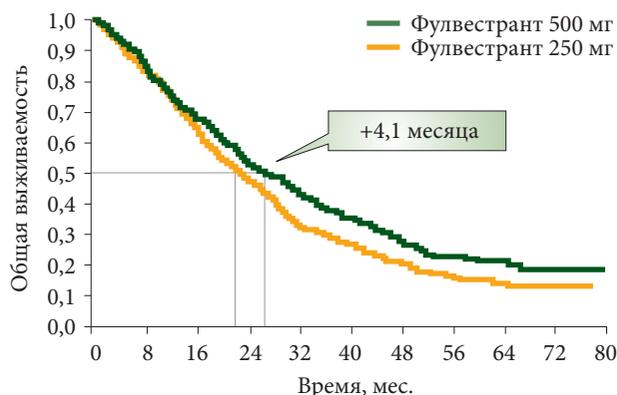


Рис. 3. Увеличение медианы общей выживаемости на фоне применения фулвестранта 500 мг во второй линии

III фазы (0020/0021) оценивали эффективность фулвестранта (Фазлодекс®) в сниженной дозе 250 мг ежемесячно и ингибитора ароматазы третьего поколения (анастрозола) у постменопаузальных пациенток с ER+ метастатическим РМЖ, прогрессирующим на фоне приема адъювантной гормональной терапии или гормональной терапии первой линии. Были проанализированы результаты терапии 428 больных, принимавших фулвестрант 250 мг, и 423 пациенток, получавших анастрозол¹⁵.

Как показали результаты, фулвестрант в дозе 250 мг в месяц не уступает анастрозолу по времени до прогрессирования заболевания. В исследовании № 0020 при уменьшении дозы фулвестранта до 125 мг в месяц отмечалось снижение эффективности препарата (рис. 2)¹⁶.

Дополнительные свидетельства зависимости эффекта фулвестранта от дозы получены в исследовании NEWEST неoadъювантной терапии у пациенток в постменопаузе с эстроген-чувствительными опухолями. Сравнивали высокие (500 мг) и низкие дозы (250 мг) фулвестранта с помощью биологических маркеров. Основным маркером эффективности неoadъювантной терапии является индекс Ki-67. В исследовании снижение индекса Ki-67 для 500 и 250 мг составило 78 и 47% соответственно. Показано, что после четырех недель терапии фулвестрантом экспрессия биологических маркеров снижалась в обеих группах, но в группе больных, получавших фулвестрант 500 мг, эффективность препарата была выше¹⁷.

Результаты международного двойного слепого исследования III фазы в параллельных группах CONFIRM подтвердили предположения о повышении эффективности при увеличении дозы и послужили основанием для регистрации препарата фулвестрант в дозе 500 мг. В исследовании участвовали женщины в постменопаузе с положительным эстроген-рецепторным статусом после проведенной адъювантной гормонотерапии или гормонотерапии первой линии тамоксифеном либо ингибиторами ароматазы. Показано, что применение препарата в более

высокой дозе – 500 мг в первый день, 14-й, 28-й дни и далее ежемесячно эффективнее, чем использование препарата в дозе 250 мг в месяц. Выявлено статистически значимое уменьшение риска прогрессирования заболевания на 20% на фоне применения фулвестранта (Фазлодекс®) в дозе 500 мг по сравнению с дозой 250 мг. Отмечено увеличение однолетней выживаемости без прогрессирования с 25 до 34%, а также увеличение медианы общей выживаемости на 4,1 месяца (снижение риска смерти на 19%) (рис. 3). Преимущество дозы 500 мг наблюдалось независимо от возраста больных, наличия или отсутствия висцеральных метастазов, варианта предшествующей терапии (ингибиторы ароматазы или антиэстрогены), а также ответа на нее. При этом увеличение дозы фулвестранта практически не повлияло на частоту нежелательных явлений и не привело к нарастанию риска развития ишемических сердечно-сосудистых событий.

В исследовании II фазы FIRST сравнивали эффективность фулвестранта 500 мг с ингибитором ароматазы анастрозолом в первой линии у больных распространенным гормонозависимым РМЖ. В группе фулвестранта по сравнению с группой анастрозола было зарегистрировано увеличение медианы времени до прогрессирования на 10,3 месяца (с 13,1 до 23,4 месяца), а также увеличение медианы общей выживаемости на 5,7 месяца (с 48,4 до 54,1 месяца) (рис. 4)¹⁵.

Таким образом, в исследованиях показано преимущество повышения дозы препарата фулвестрант (Фазлодекс®) до 500 мг для лечения эстроген-рецептор-по-

¹⁵ Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 27. P. 4530–4535.

¹⁶ Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials // Cancer. 2003. Vol. 98. № 2. P. 229–238.

¹⁷ Kuter I., Gee J.M., Hegg R. et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study // Breast Cancer Res. Treat. 2012. Vol. 133. № 1. P. 237–246.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

ложительного метастатического РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде. Фазлодекс® продемонстрировал эффективность в первой линии лечения и результативность, не уступающую ингибиторам ароматазы. Как во второй, так и в первой линии терапии применение фулвестранта в дозе 500 мг привело к статистически значимому увеличению медианы общей выживаемости на 4,1 и 5,7 месяца.

Т.Ю. Семиглазова рассказала о применении новых комбинаций гормональных и таргетных препаратов в терапии метастатического РМЖ и остановилась на ряде клинических исследований эффективности подобных режимов. В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы BOLERO-2 с участием постменопаузальных пациенток с гормоночувствительным HER2-негативным распространенным РМЖ, резистентным к терапии нестероидными ингибиторами ароматазы, отмечалось значительное увеличение выживаемости без прогрессирования при добавлении эверолимуса к стероидному ингибитору ароматазы эксеместану¹⁸. К сожалению, различия в выживаемости без прогрессирования не привели к существенному увеличению общей выживаемости¹⁹.

В исследовании II фазы PALOMA-1 наблюдалось статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания на десять месяцев при добавлении палбоциклиба (ингибитор CDK4/6) к летрозолу в первой линии у пациенток в постменопаузе с местнораспро-

страненным или метастатическим РМЖ, экспрессирующим рецепторы эстрогенов, в отсутствие экспрессии HER2-²⁰.

Указанные результаты были сравнимы с результатами, полученными в исследовании FIRST при замене анастрозола в первой линии фулвестрантом в дозе 500 мг (увеличение медианы времени до прогрессирования на 10,3 месяца)²¹. При этом добавление таргетных препаратов к фулвестранту в дозе 500 мг в исследованиях второй и последующих линий позволило дополнительно увеличить медиану выживаемости без прогрессирования с 3,7 до 7,4 месяца в исследовании II фазы FERGI (фулвестрант 500 мг + ингибитор PI3K пиктилисиб, подгруппа ЭР+ и ПрР+) и с 3,8 до 9,2 месяца в исследовании III фазы PALOMA-3 (фулвестрант 500 мг + палбоциклиб).

В заключение Т.Ю. Семиглазова подчеркнула, что примене-

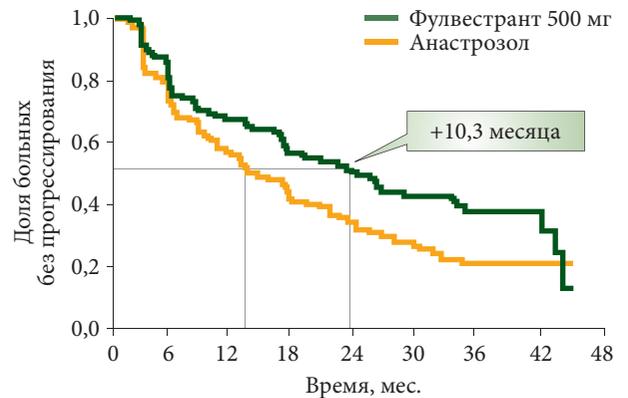


Рис. 4. Увеличение медианы времени до прогрессирования заболевания при замене анастрозола фулвестрантом в дозе 500 мг в первой линии

ние фулвестранта в дозе 500 мг в комбинированной терапии РМЖ демонстрирует высокую эффективность. Перспективной лекарственной лечения метастатического РМЖ является активное внедрение современных методов эндокринной терапии.

Заключение

На сегодняшний день основной целью лечения метастатического РМЖ являются предупреждение прогрессирования и объективный контроль над заболеванием с использованием методов гормональной терапии. Фулвестрант (Фазлодекс®, компания «АстраЗенека») – представитель нового класса стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные ткани. Препарат действует как высокоселективный антагонист эстрогенных рецепторов, полностью блокирует

эффекты эстрогенов и не проявляет при этом эстрогеноподобной активности.

В экспериментальных исследованиях фулвестрант продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, хорошую переносимость пациентками и отсутствие серьезных побочных реакций, в том числе при использовании в комбинации с таргетной терапией.

Применение препарата в лечении больных метастатическим РМЖ способствует повышению общей выживаемости и отдалает сроки прогрессирования заболевания. ☺

¹⁸ Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 6. P. 520–529.

¹⁹ Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M. et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2† // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25. № 12. P. 2357–2362.

²⁰ Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 1. P. 25–35.

²¹ Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized ‘FIRST’ study // Breast. Cancer. Res. Treat. 2012. Vol. 136. № 2. P. 503–511.



Современные подходы к диагностике и терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. Исследования в области таргетной терапии позволили разработать современные подходы к лекарственному лечению больных НМРЛ при мутации гена EGFR, транслокации гена ALK. На симпозиуме (г. Сочи, 4 июля 2015 г.), организованном при поддержке компании Pfizer, ведущие российские специалисты в области онкологии, молекулярно-генетических исследований, химиотерапии обсудили вопросы диагностики и лечения ALK-позитивного НМРЛ в нашей стране.



К.м.н.
И.А. Демидова

О роли транслокаций в онкогенезе и современных методах, используемых для обнаружения реаранжировки гена ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase – киназа анапластической лимфомы), рассказала заведующая молекулярно-биологической лабораторией Московской городской онкологической больницы № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н. Ирина Анатольевна ДЕМИДОВА. Долгое время транслокации считались характерными в большей степени для мезенхимальных и ге-

Современные методы диагностики ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого

матологических опухолей, чем для новообразований эпителиоидной природы. Вероятно, это было связано с ограниченными возможностями цитогенетических методик. Сегодня известно свыше 280 генов, участвующих в реаранжировках при злокачественных опухолях. Однако реаранжировки, активирующие тирозинкиназы, являющиеся своеобразными двигателями онкогенеза, достаточно редки.

ALK является рецепторной тирозинкиназой семейства инсулин-зависимых рецепторов. Основная функция этого рецептора состоит в передаче сигнала, полученного от химического вещества-стимулятора, или лиганда (плейотропина и мидкина), в клетку. В нормальной клетке рецептор ALK активно экспрессируется в нервной ткани в эмбриональном периоде развития. Во взрослом возрасте экспрессия крайне низка и привязана к определенным типам тканей (головной мозг, кишечник, простата). Рецептор ALK участвует в активации

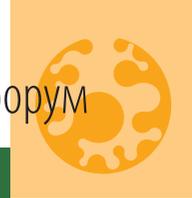
путей PI3K, RAS/MAPK, JAK/STAT, PLC γ , индуцируя пролиферацию клеток¹.

Транслокации с участием гена ALK – наиболее яркий пример, описанный для ряда опухолей. Впервые транслокация с участием гена ALK при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) была описана M. Soda и соавт. в 2007 г. Наиболее частый механизм образования (95%) – парацентрическая инверсия 2p и образование химерного онкогена EML4/ALK, обычно с частичной делецией 5' последовательностей ALK. Межхромосомные перестройки с участием других генов-партнеров ALK – KIF5B, TGF, KLC1 встречаются значительно реже².

Известно как минимум 13 типов химерного транскрипта EML4/ALK. Во всех случаях в транслокации участвует тирозинкиназный домен ALK. Как правило, в формировании транскрипта химерного гена задействован 20-й (редко 19-й) экзон ALK. Химерные протейны экспрессируются с различной

¹ Palmer R.H., Vernersson E., Grabbe C., Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease // Biochem J. 2009. Vol. 420. № 3. P. 345–361.

² Soda M., Choi Y.L., Enomoto M. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer // Nature. 2007. Vol. 448. № 7153. P. 561–566.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

интенсивностью, отличаются конформационными особенностями и скоростью распада³.

Основным методом выявления перестроек гена ALK является метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization – FISH). Сегодня Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) рекомендует метод с использованием пробы LSI ALK Break Apart Rearrangement Probe (США). Существуют пробы Dako, Metasystems, Abnova, а также Kreatech, ZytoVision для определения слитного сигнала EML4/ALK. Преимущество метода FISH заключается в возможности распознавать практически все виды перестроек гена ALK независимо от второго партнера транслокации, пригодности для исследования архивных блоков, цитологических препаратов, отпечатков и др.

К недостаткам метода относятся его существенная дороговизна и достаточно высокие требования к качеству образца и количеству опухолевых клеток (минимум 50) в нем, наличие у исполнителя соответствующей квалификации.

FDA рекомендует обязательное применение метода FISH для подтверждения реаранжировки ALK после любого скринингового метода. При подсчете необходимо учитывать следующее. Должно быть не менее 50 ядер в четырех различных зонах опухоли, критерием разрыва является расстояние между сигналами в два красных сигнала, а пороговый уровень составляет не менее 15% ядер с перестройкой. При обнаружении более 20%, но менее 50% ядер с перестроенным сигналом необходимо подсчитать образец с помощью второго специалиста.

При тестировании транслокаций ALK методом FISH встречаются сложные случаи: небольшое количество клеток в препарате, де-

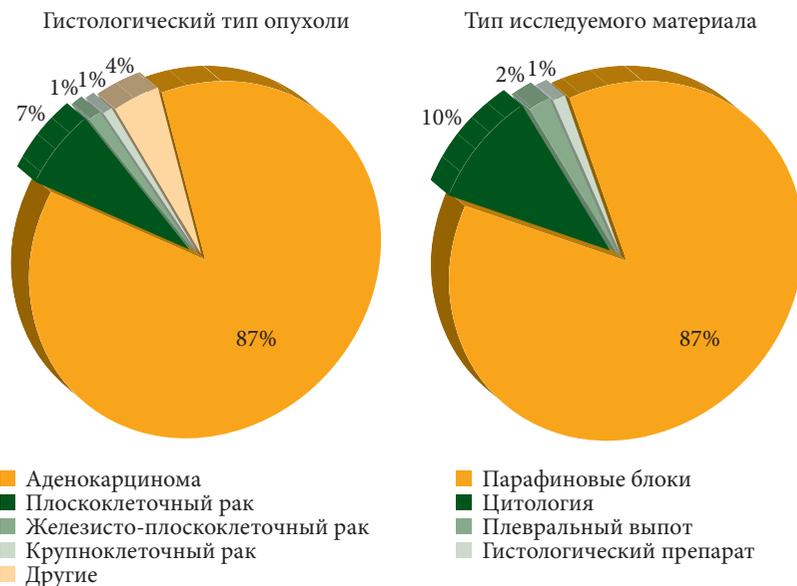


Рис. 1. Материал и методы тестирования

фекты преаналитической фазы, трудности в проведении анализа и интерпретации результатов исследования. Сложности преаналитической фазы при проведении FISH-теста связаны прежде всего с длительностью периода до начала фиксации и фиксации препарата. Если фиксация длится более 72 или менее шести часов, препарат становится непригодным для анализа. При проведении FISH-теста могут возникать сложности с интерпретацией результатов исследования. Внутриврохромосомные перестройки нередко приводят к минимальному разделению сигналов, что при неправильной интерпретации может дать ложноотрицательные результаты. По данным докладчика, при типичной инверсии расстояние между двумя сигналами составляет всего 12,5 Мб. Применение рекомендованного порогового уровня разрыва в размере двух сигналов чревато ошибкой. Иногда при длительной обработке пепсином возникает подобный артефакт – сигналы лежат раздельно, не образуя слитный желтый сигнал.

При увеличении копийности перестроенного гена может наблюдаться ложнопозитивная картина из-за механического разделения сигналов во время нарезки образца. Зачастую трудности возникают при анализе цитологических препаратов и плеврального выпота. И.А. Демидова подчеркнула, что образцы у пациента должны быть взяты специалистом-цитологом при соблюдении всех норм по окрашиванию и подготовке биоптата. FISH-методом можно проводить исследования окрашенных препаратов.

В рамках проекта «Совершенствование системы молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в Российской Федерации» (2013–2014 гг.) было протестировано 2334 пациента на предмет перестройки гена ALK при НМРЛ без мутаций EGFR. Мутация ALK выявлена в 7% случаев, в 78% она отсутствовала, в 15% наличие мутации не определено из-за низкого качества препаратов⁴. Материал и методы тестирования показаны на рис. 1.

³ Heuckmann J.M., Balke-Want H., Malchers F. et al. Differential protein stability and ALK inhibitor sensitivity of EML4-ALK fusion variants // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 17. P. 4682–4690.

⁴ www.cancergenome.ru.

Онкология



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

При анализе гистологических типов опухоли установлено, что в большинстве случаев (87%) преобладала аденокарцинома.

И.А. Демидова продемонстрировала результаты исследования, проведенного на базе Московской городской онкологической больницы № 62 в 2014 г. В исследовании тестировали 48 пациентов одновременно с помощью двух методов – иммуногистохимического (ИГХ) и FISH. Выявлено три позитивных случая (6,25%). Конкордантность двух методов составила 100%. Не удалось выполнить тестирование двумя методами у трех пациентов, методом ИГХ – у одного (2%), методом FISH – у пяти (10,4%) больных. Основной причиной неудачного тестирования стало низкое качество образцов. Далее 175 пациентов протестировали первоначально ме-

тодом ИГХ, позитивные и сомнительные случаи – методом FISH. Не удалось выполнить тестирование методом ИГХ в 12 (6,8%) случаях из-за отсутствия опухолевой ткани в образце. Из всех протестированных методом ИГХ на FISH-анализ отправлено 14 (8%) образцов.

Несмотря на широкое распространение метода, при применении ИГХ могут встречаться артефакты. Ложнопозитивное окрашивание может быть обусловлено неспецифическим связыванием антител со структурами гликокаликса и неизвестными протеинами в цитоплазме альвеолярных макрофагов. Ложнонегативная реакция отмечается при нарушениях фиксации, слабой экспрессии протеина и невидимой для антитела конформационной структуре при редком партнере ALK по транслокации.

ИГХ считается эффективным методом, позволяющим выявить высокую экспрессию химерного протеина в цитоплазме опухолевых клеток. Однако следует помнить, что при выявлении сомнительных или положительных результатов тестирования необходимо проводить FISH-анализ образцов.

Конкордантность данных двух методов составила 85,70%.

Таким образом, два метода показали хорошую конкордантность в исследовании. Процент неудач в тестировании оказался значительным, что обусловлено отсутствием опухолевой ткани в образце или его низким качеством. Отметим, что все позитивные, а также сомнительные случаи, определенные методом ИГХ, требуют использования FISH-анализа.



К.м.н.
А.В. Смолин

Руководитель радиологического центра Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, к.м.н. Алексей Владимирович СМОЛИН на основании собственного клинического опыта продемонстрировал результаты лечения больных ALK-позитивным НМРЛ препаратом Ксалкори (кризотиниб). Он представил успешные результаты клинических исследований у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, подтвердившие высокую эффективность препарата Ксалкори и послужившие основой для

Ксалкори – стандарт терапии метастатического ALK-позитивного НМРЛ. Описание клинических случаев

разработки новой тактики терапии таких пациентов.

Еще совсем недавно в нашей стране отсутствовала эффективная терапия ALK-позитивного НМРЛ. ALK-позитивные опухоли легкого демонстрируют высокую степень злокачественности и резистентность к традиционной химиотерапии.

Развитие нового метода лечения – молекулярно-направленной терапии и появление Ксалкори (кризотиниб) позволили совершить революцию в терапии ALK-позитивного НМРЛ, значительно улучшив показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ).

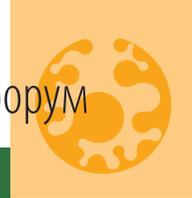
Результаты первых клинических исследований (PROFILE 1001 и PROFILE 1005) продемонстрировали высокую частоту ВБП и объективного ответа у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ на фоне применения кризотиниба. На основании результатов исследований Ксалкори был одобрен

для клинического применения и зарегистрирован во всем мире.

PROFILE 1014 – первое проспективное рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивали таргетную терапию препаратом Ксалкори (кризотиниб) со стандартной химиотерапией первой линии при распространенном или метастатическом ALK-позитивном НМРЛ.

343 пациента с распространенным и метастатическим ALK-позитивным несквамозным НМРЛ, которые не получали предшествующего системного лечения, были случайным образом распределены в две группы: открытого лечения кризотинибом (172 пациента) в дозе 250 мг два раза в сутки и химиотерапии (171 пациент) – внутривенно пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин, целевая AUC 5–6 мг/мл/мин каждые три недели до шести циклов.

Пациентам в группе химиотерапии был разрешен переход на ле-



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

чение кризотинибом после прогрессирования заболевания.

Первичной конечной точкой исследования служила ВВП по данным независимой радиологической экспертизы, вторичными – общая выживаемость, профиль безопасности, частичный и общий ответ⁵.

Частота объективного ответа в группе кризотиниба составила 75% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 67–81), а в группе химиотерапии – 45% (95% ДИ 37–53).

Данные исследования PROFILE 1014 подтвердили, что применение препарата Ксалкори в первой линии терапии у пациентов с ALK-позитивным распространенным НМРЛ значительно увеличивает ВВП (рис. 2). Медиана ВВП в группе кризотиниба составила 10,9 месяца, в группе химиотерапии – 7 месяцев (относительный риск (ОР) 0,45; 95% ДИ 0,35–0,60), то есть увеличилась почти на четыре месяца.

Поскольку на момент окончания сбора данных было зарегистрировано только 26% летальных исходов от всех причин, через 17 месяцев наблюдения ни в одной группе не была достигнута медиана общей выживаемости. Кроме того, анализ не учитывал потенциальные искажающие эффекты перехода между группами (70% пациентов из группы химиотерапии получили кризотиниб после прогрессирования).

Нежелательные явления терапии в группе кризотиниба наблюдались реже, чем в группе химиотерапии, и соответствовали известному профилю безопасности препарата Ксалкори.

Таким образом, результаты исследования PROFILE 1014 продемонстрировали достоверную эффективность кризотиниба в сравнении с химиотерапией по показателю ВВП у пациентов с метастатическим ALK-позитивным

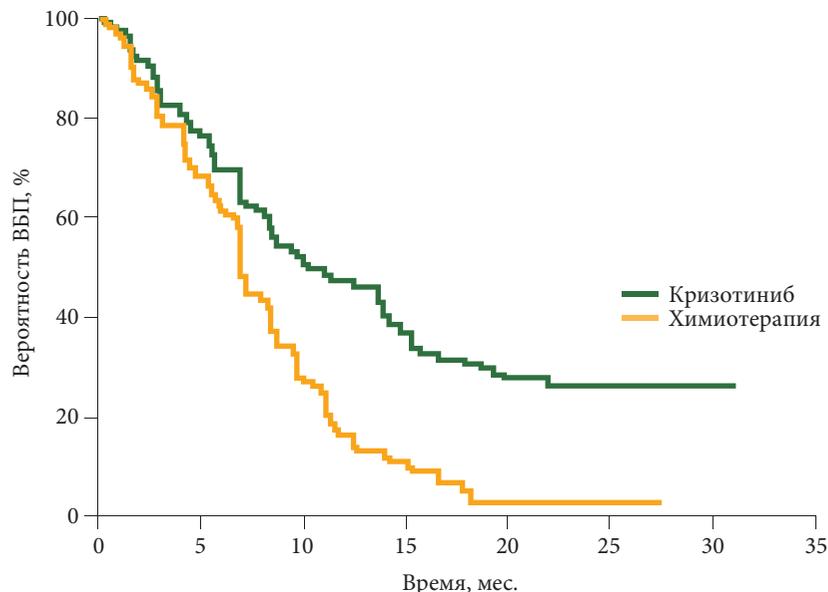


Рис. 2. Сравнительная эффективность кризотиниба в отношении увеличения выживаемости без прогрессирования

НМРЛ. Применение кризотиниба в качестве первой линии терапии достоверно увеличило ВВП и ассоциировалось с более высокой частотой ответа, улучшением оцениваемых пациентами параметров физического функционирования, симптомов НМРЛ (кашля, одышки, боли в грудной клетке и утомляемости) и общего качества жизни (по сравнению с химиотерапией). По данным исследования, начало первой линии терапии кризотинибом у пациентов с НМРЛ с подтвержденным маркером эффективности терапии – транслокацией гена ALK обеспечивает максимальную вероятность получения клинической пользы.

А.В. Смолин привел пример из собственной клинической практики.

Больной Ц., 35 лет. Стаж курения около 15 лет (20 сигарет в сутки). Зимой 2014 г. впервые отметил болезненность в левой половине грудной клетки. Рентгенологически выявлена инфильтрация верхней доли левого легкого, что было расценено как внебольнич-

ная пневмония. Больному был проведен курс антибактериальной терапии с положительной динамикой. Осенью того же года пациент вновь отметил боли в левой половине грудной клетки. При компьютерной томографии (КТ) с контрастированием выявлены большой левосторонний гидроторакс, патологическое образование верхней доли легкого до 1,8 см, множественные мелкие очаги до 0,6 см, лимфаденопатия средостения (увеличение узлов до 1,5 см), тромбоз S1 сегментарной вены, деструкция 8-го и 9-го ребер слева с наличием небольшого мягкотканного компонента. Пациенту выполнили пункцию левой плевральной полости – эвакуировано 2300 мл жидкости. При цитологическом исследовании обнаружены клетки аденокарциномы. В ходе видеоторакоскопии диагностировано обширное метастатическое поражение плевры. При гистологическом исследовании биоптата плевры обнаружена морфологическая картина метастаза первичной

Онкология

⁵ Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 23. P. 2167–2177.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

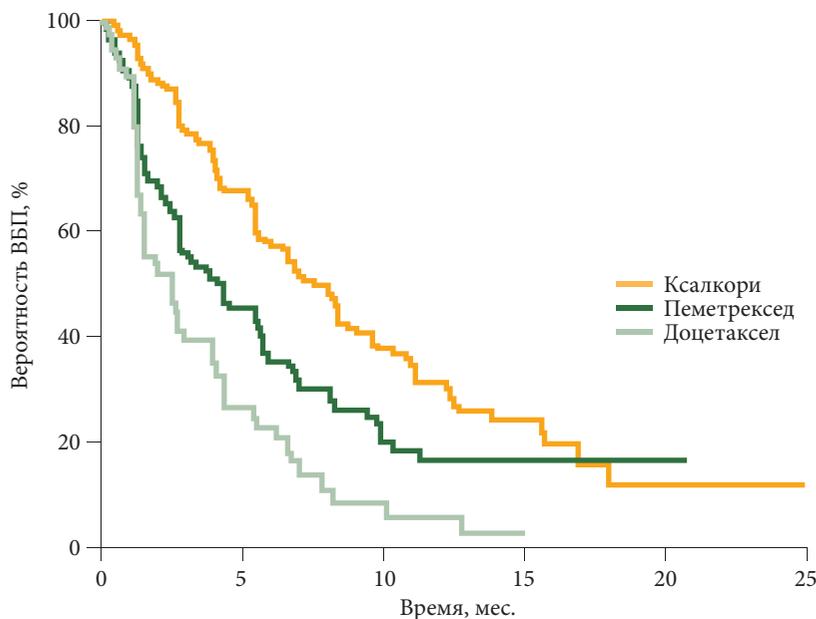


Рис. 3. Увеличение выживаемости без прогрессирования на фоне приема препарата Ксалкори

аденокарциномы легкого. Магнитно-резонансная томография (МРТ) показала наличие солитарного метастаза (8 мм) правой теменной доли головного мозга с зоной перифокального отека. На основании проведенных исследований пациенту поставлен диагноз: периферический рак (аденокарцинома) верхней доли левого легкого с метастазами в плевре слева, лимфатических узлах средостения, головном мозге, костях скелета, T2N2M1b, стадия IV.

У пациента развился болевой синдром 8–9 баллов по шкале ВОЗ, потребовавший использования наркотических анальгетиков. При FISH-анализе в образце ткани опухоли выявлена перестройка в гене ALK, предполагающая высокую чувствительность опухоли к терапии препаратом Ксалкори (кризотиниб). Через месяц терапии препаратом отмечен полный регресс болевого синдрома. Данные КТ (март 2015 г.) продемонстрировали

частичный регресс экстракраниального опухолевого поражения, уменьшение метастазов в головном мозге. Больной отметил значительное повышение качества жизни, восстановление работоспособности. По результатам контрольной КТ (май 2015 г.) наблюдалась дальнейшая положительная динамика.

Сравнению кризотиниба и стандартной химиотерапии второй линии у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, ранее получавших лечение на основе платиносодержащих режимов, посвящено исследование PROFILE 1007.

В этом исследовании пациенты были рандомизированы на две группы. 173 пациента первой группы получали Ксалкори в дозе 250 мг два раза в сутки, 174 пациента второй – пеметрексед 500 мг/м² или доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в первый день. Цикл – 21 день. Дизайн исследования допускал наличие метастазов в головном мозге.

Основной конечной точкой исследования была частота ВВП, вторичными точками – частота объективных ответов, общая выживаемость, безопасность, оценка качества жизни пациентом⁶.

Результаты исследования PROFILE 1007 продемонстрировали, что показатели ВВП у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, ранее получавших лечение, значительно улучшились на фоне приема препарата Ксалкори по сравнению с однокомпонентной химиотерапией. Медиана ВВП в группе Ксалкори составила 7,7 месяца, в группе пеметрекседа – 4,2 (ОР 0,59; 95% ДИ 0,43–0,80), в группе доцетаксела – 2,6 месяца (ОР 0,30; 95% ДИ 0,21–0,43) (рис. 3).

Частота объективных ответов в группе кризотиниба составила 65% (95% ДИ 58–72), в группе химиотерапии – 20% (95% ДИ 14–26).

Таким образом, Ксалкори зарекомендовал себя как препарат выбора первой и второй линии терапии у пациентов с ALK-позитивным распространенным НМРЛ.

Докладчик привел данные еще одного клинического наблюдения.

Больная К., 35 лет. С ноября 2013 г. беспокоили боль в межлопаточной области при движениях и редкий сухой кашель. Основные жалобы пациентки при поступлении в стационар – нарастающая одышка при физической нагрузке, выраженная общая слабость. Рентгенологически были выявлены полиморфные очаговые тени по всем легочным полям и усиление легочного рисунка. После обследования был исключен туберкулез. Выполнена трансторакальная иловая биопсия 3-го сегмента правого легкого. По результатам ИГХ-исследования сделано заключение, что морфологическое строение и иммунофенотип соответствую-

⁶ Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. № 25. P. 2385–2394.



ALK-мутации **КсАЛКОРИ** ALK-таргет

Ксалкори® – единственный таргетный препарат для лечения ALK-позитивного распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), зарегистрированный в РФ¹

Ксалкори® включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого в качестве препарата 1-й линии терапии ALK-позитивного распространенного НМРЛ²

Краткое описание препарата Ксалкори

Регистрационный номер: ЛП 001917-291112. Международное непатентованное название: Кризотиниб. Лекарственная форма: Капсулы. Состав: 1 капсула содержит: активное вещество: кризотиниб – 200 мг, 250 мг. Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая, кальция фосфат, карбоксиметилкрамал натрия, магния стеарат. Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы. Код АТХ: L01XE16. Показания к применению: Распространенный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), экспрессирующий киназу анапластической лимфомы (ALK). Противопоказания: Гиперчувствительность к кризотинибу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; нарушение функции печени – повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза относительно ВГН (более чем в 5 раз относительно ВГН вследствие злокачественного новообразования) или повышение концентрации общего билирубина более чем в 1,5 раза относительно ВГН; нарушение функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на гемодиализе; одновременное применение с мощными индукторами или ингибиторами CYP3A4, а также с субстратами CYP3A, характеризующимися узким терапевтическим диапазоном; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно данных по безопасности и эффективности). С осторожностью: Кризотиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, предрасположенных к данному состоянию или получающих лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT; при нарушении функции печени, а также в комбинации с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A. Способ применения и дозы: Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи. Перед применением препарата Ксалкори у пациентов с НМРЛ необходима оценка экспрессии опухоли ALK. Рекомендуемая доза кризотиниба составляет 250 мг 2 раза в сутки. Лечение препаратом проводят длительно, до тех пор, пока имеется положительный эффект от терапии. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности может потребоваться временная отмена препарата и/или снижение дозы кризотиниба. При необходимости дозу следует уменьшить до 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дальнейшего снижения дозы ее уменьшают до 250 мг 1 раз в сутки. Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями (зарегистрированы более чем у 20% пациентов) являлись тошнота, нарушения зрения, рвота, диарей, запор и отеки. Со стороны лабораторных показателей (зарегистрированы более чем у 10% пациентов) – повышение активности АЛТ, АСТ. Передозировка: Случаев передозировки кризотиниба зарегистрировано не было. При необходимости следует проводить стандартную поддерживающую терапию. Специфический антитокс кризотиниба неизвестен. Полная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксалкори.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксалкори®.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого, Ассоциация онкологов России, 2014.



ООО «Пфайзер»
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.

КСАЛКОРИ®
КРИЗОТИНИБ



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

ют папиллярной аденокарциномой легкого. Проведена пункция перикарда. Эвакуировано 700 мл геморрагического выпота. Цитологическое исследование показало картину аденокарциномы. У больной диагностирован центральный рак (низкодифференцированная аденокарцинома) верхней доли правого легкого T4N0M1 с массивным метастазированием обоих легких, правосторонний гидроторакс, гидроперикард.

Пациентке назначили два курса химиотерапии по следующей схеме: карбоплатин 600 мг внутривенно в первый день, паклитаксел 300 мг внутривенно в первый день на фоне стандартной премедикации и антиэметиков. На фоне лечения состояние ухудшилось – отмечались нарастание опухолевой интоксикации, дыхательная недостаточность, кровохарканье, фебрильная лихорадка, рецидивирование плеврита, перикардит с угрозой тампонады, требующий еженедельных пункций перикарда. Это свидетельствовало о рефрактерности опухоли к платиносодержащей химиотерапии и прогрессировании опухолевого процесса.

При FISH-анализе в образце ткани опухоли выявлена перестройка в гене ALK. Больной назначили таргетную терапию препаратом Ксалкори 250 мг два раза в сутки. На фоне терапии исчезли одышка, кровохарканье, нормализовалась температура тела. Данные КТ продемонстрировали частичный регресс опухоли. Пациентка отметила улучшение качества жизни, вышла на работу.

Несмотря на преимущества терапии кризотинибом, при ALK-позитивном раке легкого со временем заболевание прогрессирует из-за плохого проникно-

вения препарата в центральную нервную систему или развития клеточной резистентности к нему. Одним из первых обнаруженных механизмов возникновения резистентности стали мутации в домене ALK-киназы.

Как известно, в большинстве случаев у пациентов с ALK-позитивным раком легкого злокачественный процесс распространяется в головной мозг.

Так, в июне 2015 г. больная К., получавшая терапию Ксалкори, предъявила жалобы на головные боли, снижение памяти. При МРТ выявлено множественное метастатическое поражение головного мозга.

В настоящее время при изолированном прогрессировании в головном мозге без прогрессирования в основном очаге рекомендуется продолжать таргетную терапию кризотинибом, использовать хирургические и лучевые методы лечения. При множественных поражениях головного мозга, как в рассмотренном клиническом случае, показано тотальное облучение головного мозга.

По данным последних исследований, для предотвращения возникновения и роста метастазов в головном мозге больных раком легкого, у которых заболевание прогрессировало после лечения кризотинибом, можно применять препарат алектиниб. Это высокоселективный ингибитор ALK с потенциальной активностью при большинстве вторичных ALK-резистентных мутаций. Концентрация алектиниба в головном мозге сопоставима с таковой в плазме. Установлено, что алектиниб уменьшает объем опухоли у пациентов, у которых заболевание распространилось на центральную нервную систему^{7, 8}.

По мнению докладчика, у больных распространенным НМРЛ с метастазами в головном мозге после терапии кризотинибом можно продолжать лечение алектинибом. Эта схема лечения способна продлить выживаемость до 20 месяцев, что является хорошим результатом у больных указанной группы.

Данные исследований подчеркивают важность использования в лечении онкологических заболеваний новых методов таргетной терапии, а также разработки оптимального режима для каждого пациента.

В заключение А.В. Смолин отметил, что применение препарата Ксалкори признано стандартом лечения метастатического ALK-позитивного НМРЛ в первой и последующих линиях терапии.

Заключение

Ксалкори демонстрирует выраженную противоопухолевую эффективность у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, значительно увеличивая медиану выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией первой или второй линии.

Ксалкори отличают высокий уровень безопасности, допустимое проявление нежелательных побочных эффектов, а также значительное улучшение качества жизни больных метастатическим НМРЛ.

Ксалкори – первый и единственный таргетный препарат для лечения пациентов с метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, зарегистрированный в России.

Препарат Ксалкори признан стандартом лечения пациентов с ALK-позитивным НМРЛ в первой и последующих линиях терапии. ☺

⁷ Kodama T., Tsukaguchi T., Yoshida M. et al. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance // Cancer Lett. 2014. Vol. 351. № 2. P. 215–221.

⁸ Kinoshita K., Asoh K., Furuichi N. et al. Design and synthesis of a highly selective, orally active and potent anaplastic lymphoma kinase inhibitor (CH5424802) // Bioorg. Med. Chem. 2012. Vol. 20. № 3. P. 1271–1280.



Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе

XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москве
с 13 по 16 октября 2015 г.

Организаторы конгресса Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2015 год)

Место проведения г. Москва, Площадь Европы, д. 2
Деловой центр, гостиница «Славянская»

К участию в работе конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, научные руководители, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса профессор Демко И.В.

Научная программа конгресса

Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи. Эпидемиология заболеваний органов дыхания. Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания. Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети. Порядок и стандарты оказания медицин-

ской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания. Новые клинические рекомендации – ХОБЛ, бронхиальная астма, саркоидоз, тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Орфанные заболевания. Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, новые рекомендации по плевральной пункции, криотерапия. Профессиональные заболевания легких. Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания. Легочная ги-

пертензия. Функциональные методы диагностики: Кардиореспираторные нагрузочные тесты: клинические примеры. Морфология для клиницистов.

Рак легких: современные рекомендации по диагностике и показания к методам лечения. Медицина сна. Образовательные программы в пульмонологии. Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе (не позднее 1 июня 2015 г.) **присылать: pulmo2012@mail.ru, rrpulmo@mail.ru** тел. 8 (495) 940-6331, www.pulmonology.ru (правила оформления заявки размещены на сайте)

ТЕЗИСЫ. Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.pulmonology.ru не позднее 30 июля 2015 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ. В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором), необходимо до 25 сентября 2015 г. прислать по e-mail: rrpulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС.

Регистрационный взнос до 1 августа 2015 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица, оплатившие единый регистрационный взнос, имеют:

• Участие в мероприятиях XXV Национального

конгресса по болезням органов дыхания

- Годовую подписку на журналы «Пульмонология», «Атмосфера», «Астма и Аллергия»
- Получают монографии, подготавливаемые ежегодно ведущими экспертами в области респираторной медицины
- Доступ к закрытой части сайта www.pulmonology.ru
- Электронный доступ к Европейскому респираторному журналу (ЕРЖ)
- Еженедельную информационную рассылку ЕРО всем членам РРО
- ЕРО предоставит всем членам РРО электронный доступ к журналу European Respiratory Review, Breath (в обоих в настоящий момент открытый доступ) и к монографиям.
- ЕРО будет предлагать все свои публикации в печатном виде всем заинтересованным по специальной сниженной цене
- ЕРО и РРО будут осуществлять активное опережающее сотрудничество для предложения членам РРО предпочтительного доступа к образовательным услугам ЕРО онлайн и возможности участия в меропри-

ятиях ЕРО, а также оказывать поддержку образовательных инициатив РРО

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ:

regpulmo2015@mail.ru,
тел. (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753.

ДЛЯ БРОНИРОВАНИЯ НОМЕРОВ:

pulmocongress2015@mail.ru,
тел.: (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753.

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ. Заявки на участие в постерной сессии присылать pulmo2012@mail.ru до 1 октября 2015 г.

Постер представляется на русском языке. Правила оформления постеров размещены на сайте www.pulmonology.ru.

ВЫСТАВКА В рамках работы конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп. Заявки на участие в выставке принимаются до 20.09.2015 г. тел.: (495) 730-5649, 8 910 465-1906, expulmo@mail.ru



Современные аспекты последовательной таргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака

Сегодня перспективным направлением в лечении онкологических заболеваний считается последовательная таргетная терапия, которая предполагает использование препаратов, воздействующих на конкретную мишень и оказывающих минимальный эффект на организм в целом. Применение современных таргетных препаратов в практической онкологии позволяет значительно улучшить показатели выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективного ответа на терапию.

Проблема лечения почечно-клеточного рака занимает особое место в клинической онкологии.

На симпозиуме, организованном при поддержке компании Pfizer (Сочи, 4 июля 2015 г.), эксперты обсудили вопросы эффективности и безопасности применения первой и второй линий таргетной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.



И.В. Тимофеев

Директор Бюро по изучению рака почки, исполнительный директор Российского общества клинической онкологии (Москва) Илья Валерьевич ТИМОФЕЕВ в начале своего выступления затронул проблему распространенности почечно-клеточного рака (ПКР) в Российской Федерации.

Дифференцированный подход к таргетной терапии в первой линии в зависимости от прогноза заболевания

По эпидемиологическим данным, в мире ежегодно регистрируется около 338 000 новых случаев заболевания. По темпам прироста заболеваемости рак почки занимает лидирующие позиции¹. В России в течение последних лет наблюдается рост распространенности этого заболевания. В 2014 г. в нашей стране рак почки выявлен у 21 394 человек. Причем в 20,4% случаев заболевание было впервые выявлено на 4-й стадии, в 19,1% – на 3-й стадии. Следует отметить, что именно на 4-й стадии у пациентов развивается метастазирование опухоли, и они нуждаются в системной терапии. Согласно программе SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program – течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований) Национально-

го института рака (National Cancer Institute), пятилетняя выживаемость больных раком почки в 2002 г. составила 67,6%, а в 2014 г. – 72,4%. Отмечается тенденция к росту пятилетней выживаемости, что скорее всего обусловлено не только ранней диагностикой, но и появлением в клинической практике новых эффективных методов фармакотерапии онкологических заболеваний.

В настоящее время таргетная терапия вносит существенный вклад в увеличение пятилетней выживаемости пациентов с метастатическим ПКР (мПКР).

В ряде крупных метаанализов показано, что последовательная таргетная терапия мПКР с использованием как одной, так и нескольких линий позволяет улучшить показатели продолжительности жизни^{2,3}.

¹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена», 2015.

² Heng D.Y., Signorovitch J., Swallow E. et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world observational studies // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 12. P. e114264.

³ Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 25. P. 2765–2772.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

И.В. Тимофеев отметил, что необходимо адекватно планировать лечение. Ни один таргетный препарат не является универсальным и одинаково эффективным у всех больных раком почки. Именно поэтому следует четко идентифицировать группу прогноза пациентов. В рамках отечественного наблюдательного исследования с участием 289 больных мПКР оценивали количество пациентов в разных прогностических группах. Благоприятный прогноз зафиксирован у 41% пациентов, промежуточный – у 20%, неблагоприятный – у 39%. Таким образом, выявлено значительное количество пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, что требует назначения адекватной терапии. По словам докладчика, важен поиск факторов, определяющих выбор препарата⁴.

На сегодняшний день прогноз заболевания при мПКР определяется на основании нескольких прогностических моделей. В эпоху применявшейся ранее неспецифической иммунотерапии были разработаны критерии MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга, США): статус по шкале Карновского $\leq 80\%$, увеличение уровня лактатдегидрогеназы $> 1,5$ раза по сравнению с нормой, высокий уровень скорректированного кальция в сыворотке (> 10 мг/дл), низкий уровень гемоглобина (< 130 г/л), время до начала системной терапии – менее года. Пациенты, у которых отсутствовали перечисленные факторы риска, относились к группе благоприятного или хорошего прогно-

за, больные с двумя-тремя факторами – к группе промежуточного прогноза, с тремя и более факторами риска – к группе неблагоприятного прогноза⁵. Данные критерии в настоящее время не утратили актуальности, хотя и были разработаны для иммунотерапии.

С появлением в клинической практике таргетных препаратов, таких как ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin), в частности темсиролимуса, G. Hudes и соавт. предложили прогностическую модель, включающую пять прогностических факторов MSKCC и дополнительный фактор – количество метастатических очагов в органах ≥ 2 ⁶.

D. Heng и соавт. (2009) выделили шесть неблагоприятных факторов, которые коррелируют с худшей выживаемостью:

- уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы;
- уровень скорректированного кальция крови выше верхней границы нормы;
- общее состояние больного по шкале Карновского $< 80\%$;
- время от постановки диагноза до начала системной терапии менее одного года;
- уровень нейтрофилов выше верхней границы нормы;
- количество тромбоцитов выше верхней границы нормы.

Эти прогностические факторы были использованы для определения трех групп риска: группы низкого риска (ноль факторов), группы промежуточного риска (один-два фактора) и группы высокого риска (три – шесть факторов)⁷.

В связи с изложенным возникает вопрос: по какой шкале следует

оценивать прогноз заболевания пациента перед назначением таргетной терапии?

Согласно последним рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть), оптимальной считается оценка прогноза по критериям G. Hudes и соавт., поскольку эти критерии подразумевают распределение больных мПКР на две группы – группу благоприятного/промежуточного прогноза (от нуля до двух факторов риска) и группу неблагоприятного прогноза (три фактора риска и более). Такое разделение необходимо для оптимизации терапии у пациентов группы неблагоприятного прогноза.

В ряде работ отмечается влияние неблагоприятных факторов на общую выживаемость больных мПКР. При наличии трех и более неблагоприятных прогностических факторов значительно снижается медиана общей выживаемости⁸. Докладчик подчеркнул, что прогноз и общее состояние пациента – не одно и то же. Оценка общего состояния и сопутствующих заболеваний необходима для определения соотношения потенциальной пользы терапии и риска развития осложнений. Оценка общего состояния пациента в онкологии осуществляется по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная группа исследования рака). Если у пациента с мПКР статус по шкале ECOG > 2 , что является неблагоприятным прогностическим фактором, это не означает принадлежность больного к группе неблагоприятного прогноза. Для объ-

Онкология

⁴ Tsimafeyeu I.V., Demidov L.V., Madzhuga A.V. et al. Hypercoagulability as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 28. № 30.

⁵ Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J. et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. № 16. P. 2972–2980.

⁶ Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 22. P. 2271–2281.

⁷ 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.

⁸ Bamias A., Tzannis K., Beuselinck B. et al. Development and validation of a prognostic model in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: a European collaboration // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 109. № 2. P. 332–341.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

активной прогностической оценки важно учитывать индивидуальные особенности пациента и следовать критериям определения прогноза. Затем докладчик перешел к обсуждению выбора терапии в зависимости от группы прогноза. Сунитиниб, бевацизумаб + интерферон-альфа (ИФН) и пазопаниб включены в рекомендации NCCN как препараты первой линии при диссеминированном светлоклеточном ПКР у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом. Рекомендации основаны на результатах сравнительных исследований, продемонстрировавших эффективность таргетных препаратов у пациентов названных прогностических групп. Темсиролимус также применяется в терапии первой линии

диссеминированного светлоклеточного и несветлоклеточного ПКР – у больных группы неблагоприятного прогноза⁹. Ингибитор mTOR темсиролимус признан единственным стандартом для лечения больных группы неблагоприятного прогноза. В международном исследовании с участием 626 пациентов с ПКР, ранее не получавших лечения, с неблагоприятным прогнозом заболевания сравнивали эффективность темсиролимуса, ИФН-альфа и комбинации темсиролимуса с ИФН-альфа. В группе монотерапии темсиролимусом отмечалось значительное увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с группой ИФН-альфа и группой комбинированного лечения⁶.

Кроме того, согласно результатам данного исследования, темсиролимус продемонстрировал эффективность у пациентов с несветлоклеточным ПКР.

Таким образом, темсиролимус – единственный препарат первой линии терапии диссеминированного светлоклеточного и несветлоклеточного ПКР у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

В заключение И.В. Тимофеев еще раз подчеркнул, что, согласно результатам крупных рандомизированных исследований и международным рекомендациям, оценка прогноза принципиальна при выборе терапии. Назначение таргетных препаратов без предварительной оценки прогноза может привести к неэффективности лечения и потере времени.



К.м.н.
А.С. Калпинский

Старший научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, к.м.н. Алексей Сергеевич КАЛПИНСКИЙ посвятил свой доклад вопросам таргетной терапии второй линии, применяемой у больных мПКР.

Таргетная терапия второй линии: идеальный пациент для терапии акситинибом

В последние годы подходы к фармакотерапии рака почки претерпели значительные изменения. По сравнению с эрой иммунотерапии с использованием ИФН-альфа и интерлейкина 2 сегодня лидирующие позиции занимает таргетная терапия. После завершения крупных многоцентровых клинических исследований одобрено семь препаратов для лечения мПКР: в первой линии – сунитиниб, пазопаниб и комбинация бевацизумаба с ИФН-альфа, во второй линии – акситиниб, сорафениб и эверолимус.

По данным исследований, у больных мПКР, получающих первую линию таргетной терапии, улучшаются показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП)

и общей выживаемости^{10, 11}. Но, к сожалению, в большинстве случаев это не приводит к полному излечению. Частота полных ремиссий составляет 0–3%. Стабилизацию заболевания регистрируют у 38–74% больных^{12, 13}. Прогрессирование мПКР наступает через 5–11 месяцев после начала таргетной терапии.

Практически у всех пациентов с мПКР со временем развивается резистентность к антиангиогенной терапии. В 25% случаев наблюдается первичная резистентность к таргетной терапии независимо от локализации опухоли. Изучение молекулярных механизмов развития приобретенной лекарственной резистентности показало ее многофакторную этиологию.

⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Kidney Cancer version 2.2014).

¹⁰ Kane R.C., Farrell A.T., Saber H. et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 24. P. 7271–7278.

¹¹ Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 8. P. 1280–1289.

¹² Porta C., Tortora G., Linassier C. et al. Maximising the duration of disease control in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents: an expert agreement // Med. Oncol. 2012. Vol. 29. № 3. P. 1896–1907.

¹³ Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii65–71.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

Именно поэтому целесообразно использовать алгоритмы последовательной таргетной терапии.

В настоящее время в мире распространенным методом лечения пациентов с мПМКР признана последовательная терапия. В первой линии таргетной терапии мПМКР применяют ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Для терапии второй линии традиционно используют две группы таргетных препаратов – ИТК либо ингибиторы mTOR.

Международное многоцентровое рандомизированное исследование фазы III RECORD-1 с участием 416 больных мПМКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии ИТК было посвящено оценке эффективности ингибитора mTOR эверолимуса во второй линии терапии. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы эверолимуса (n = 277) и плацебо (n = 139). Основной целью исследования стала оценка ВБП у пациентов на фоне таргетной терапии эверолимусом или плацебо.

Как показали результаты исследования, эверолимус увеличивал медиану ВБП по сравнению с плацебо (4,9 против 1,9 месяца; $p < 0,001$) у пациентов с резистентным мПМКР¹⁴. Тем не менее частота объективного ответа по критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) была низкой и не превысила 2% у пациентов, получавших эверолимус. Медиана общей выживаемости в группе эверолимуса составила 14,78 месяца, в группе плацебо – 14,39 месяца. Таким образом, значимых различий между группами больных мПМКР по показателям общей выживаемости не выявлено.

Недостатки исследования RECORD-1 заключались в том, что только 21% пациентов получали эверолимус во второй линии терапии, в то время как 79% пациентов

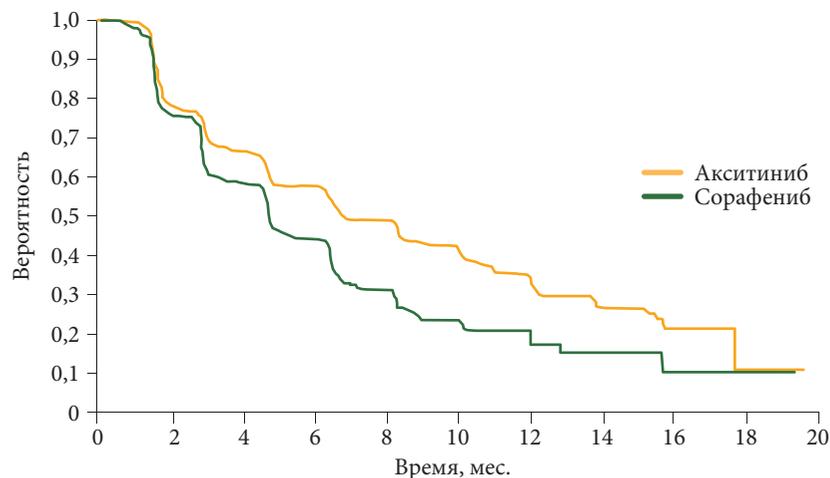


Рисунок. AXIS: выживаемость без прогрессирования

получали эверолимус в третьей и последующих линиях, а препаратом сравнения было выбрано плацебо.

При выборе терапии второй линии предпочтение отдают препаратам группы ИТК. В исследовании фазы III AXIS сравнивали эффективность и безопасность акситиниба и сорафениба в качестве терапии второй линии у 723 больных мПМКР. Акситиниб – высокоэффективный рецепторный ингибитор рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR – vascular endothelial growth factor receptors) 1–3, участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Акситиниб обеспечивает мощное ингибирование VEGFR-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия.

В последние годы были разработаны независимые прогностические факторы, влияющие на эффективность таргетной терапии и выживаемость больных мПМКР.

По мнению докладчика, прогностические факторы следует оценивать по модели D.Y. Heng и соавт.

Эта модель более адекватна, чем прогностическая модель MSKCC. Пациенты, включенные в исследование AXIS, в первой линии получали сунитиниб (54%), ИФН-альфа (35%), бевацизумаб (5%) или темсиролимус (3%). Благоприятный прогноз по модели D.Y. Heng и соавт. отмечен у 18% больных из группы акситиниба, промежуточный – у 65% больных. В группе сорафениба эти показатели составили 22 и 62% соответственно. Согласно результатам исследования AXIS, медиана ВБП у пациентов группы акситиниба была на 43% выше ($p < 0,001$), чем у пациентов группы сорафениба (6,7 по сравнению с 4,7 месяца). ВБП после полученной ранее терапии сунитинибом в группе акситиниба составила 4,8 месяца, в группе сорафениба – 3,4 месяца. Медиана общей выживаемости составила 20,1 и 19,2 месяца соответственно (см. рисунок)¹⁵.

В исследовании оценивали профили токсичности, которые у обоих препаратов были схожи, за исключением преобладания артериальной гипертензии в группе акситиниба и более высокой частоты ладонно-подошвенного синдрома в группе сорафениба.

Онкология

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

Таблица. Последовательная терапия второй линии: результаты проспективных исследований

Исследование	Частота объективных ответов, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	Медиана общей выживаемости, мес.
Эверолимус vs плацебо	1,8 vs 0	4,6 vs 1,8	14,8 vs 14,4
Акситиниб vs сорафениб	19 vs 9	6,7 vs 4,7	20,1 vs 19,2

А.С. Калпинский отметил, что, по данным исследования, гипертензия, развившаяся на фоне лечения акситинибом, служит независимым предиктором увеличения общей выживаемости¹⁶. При этом лечение артериальной гипертензии не влияет на эффективность акситиниба. Исследователи титровали дозу акситиниба в зависимости от индивидуальной переносимости пациента. Начали лечение с дозы 5 мг два раза в сутки, далее через две недели после начала терапии оценивали состояние больного. В отсутствие

нежелательных явлений выше второй степени тяжести, при уровне артериального давления, не превышающем 150/90 мм рт. ст. и не требующем приема гипотензивных препаратов, дозу повышали до 7 мг два раза в сутки. Через четыре недели после начала лечения, придерживаясь аналогичных критериев, дозу увеличивали до 10 мг два раза в сутки¹⁷.

Особое значение в клинической практике имеет оптимальная последовательность использования таргетных препаратов у больных мПМКР. Результаты исследования

AXIS показали, что акситиниб значительно повышает частоту объективных ответов у пациентов с мПМКР (см. таблицу). Акситиниб во второй линии терапии приводит к статистически и клинически значимому увеличению медианы ВВП у пациентов с мПМКР, включая больных после терапии ингибиторами тирозинкиназ.

Таким образом, акситиниб – первый препарат, продемонстрировавший эффективность во второй линии в прямом сравнении с активным препаратом (сорафенибом).

Современными международными рекомендациями EAU (European Association of Urology – Европейская ассоциация урологов), NCCN, ESMO (European Society for Medical Oncology – Европейское сообщество медицинской онкологии) акситиниб рекомендован в качестве единого стандарта второй линии после цитокинов и ИТК.

Заключение

Появление в клинической практике таргетных препаратов – ингибиторов тирозинкиназ и mTOR способствовало повышению эффективности лечения больных мПМКР. Применение последовательной таргетной терапии позволяет улучшить результаты даже у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Темсиролимус (Торизел, компания Pfizer) – специфический ингибитор mTOR, влияющий на синтез белков, регулирующих пролиферацию, рост и выживание опухолевых клеток.

Данные об эффективности и безопасности Торизела получены в ходе рандомизированного исследования у больных мПМКР. У пациентов с мПМКР на фоне терапии

темсиролимусом отмечалось значительное увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с больными, получавшими монотерапию ИФН-альфа и комбинацию темсиролимуса с ИФН-альфа. Темсиролимус оказывает минимальное воздействие на качество жизни больных и характеризуется хорошей переносимостью.

Международными рекомендациями препарат одобрен для применения в первой линии терапии диссеминированного светлоклеточного и несветлоклеточного ПКР у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Селективный ингибитор VEGFR-1, 2, 3 акситиниб (Инлита®, компания Pfizer) мощно подавляет ангиогенез и пролиферацию опухолевых

клеток и приводит к достоверному улучшению безрецидивной выживаемости больных распространенными формами ПКР.

Акситиниб более чем в два раза превосходит сорафениб по частоте объективного ответа и имеет благоприятный профиль безопасности при длительном применении. В ходе исследований показано, что артериальная гипертензия, развивающаяся на фоне таргетной терапии акситинибом, служит предиктором эффективности. Акситиниб – первый таргетный препарат, для которого официально зарегистрирована возможность повышения дозы на фоне лечения.

На основании результатов клинических исследований препарат Инлита® рекомендован в качестве стандарта второй линии терапии мПМКР после цитокинов и ингибиторов тирозинкиназ. ☺

¹⁶ Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 6. P. 552–562.

¹⁷ Rini B.I., Cohen D.P., Lu D.R. et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib // J. Natl. Cancer Inst. 2011. Vol. 103. № 9. P. 763–773.



XV КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

С УЧАСТИЕМ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ 

18–20 сентября 2015, Санкт-Петербург
Конгрессно-выставочный центр «Экспофорум»

**В нынешнем году конгресс станет
по-настоящему международным событием!**



Конгресс проводится с расширенным участием EAU



В работе конгресса планируют участвовать
свыше 1300 специалистов из России и стран СНГ.
Более 100 ведущих урологов Европы
посетят конгресс



Площадь выставки – более 1500 м²,
на которой продемонстрируют свою продукцию
свыше 70 компаний



50% пленарных докладов
читаются зарубежными специалистами



Мероприятие входит в план научно-практических
мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2015 год

Организаторы



По всем вопросам, касающимся участия в конференции делегатов
(регистрация, оплата участия, участие в гала-ужине, общая информация)
и юридических лиц (спонсорство и выставка), обращайтесь в компанию «СТО Конгресс».



Папета Артем
105613, г. Москва, Измайловское шоссе 71, стр. 8
Тел.: +7 (495) 646 01 55
Факс: +7 (495) 960 21 91
www.ctocongress.ru



Ипилимумаб, ниволумаб: новые возможности иммунотерапии онкологических заболеваний

Рассмотрению наиболее перспективных методов иммуноонкологии был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках конференции «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад» (Сочи, 4 июля 2015 г.). На симпозиуме обсуждались молекулярные основы механизма действия ингибиторов блокаторов иммунного ответа, их способность управлять противоопухолевым иммунитетом, особенности профиля безопасности и клиническая эффективность ипилимумаба и ниволумаба в отношении увеличения продолжительности жизни пациентов.



Д.м.н.
Е.В. Артамонова

Как отметила ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Елена Владимировна АРТАМОНОВА, большинство публикаций последних лет посвящено иммунотерапии злокачественных новообразований. И это не случайно: интерес к иммунотерапии рака связан с надеждой на излечение. Благодаря иммунотерапевтическому подходу часть пациентов долгие годы живет без прогрессирования заболевания¹. На сегодняшний день создана концепция иммунного редактирования,

Молекулярные основы механизма действия иммуноонкологических препаратов: от науки к практике

объясняющая роль иммунной системы в развитии и прогрессировании рака². Выделяют три основных этапа участия иммунной системы в защите от канцерогенеза и роста опухоли. Первый – фаза элиминации опухоли, предусматривающая образование антигенов, активацию и функционирование эффекторных клеток, в том числе Т-лимфоцитов без ко-ингибиторных сигналов. Второй этап – фаза равновесия, характеризующаяся генетической нестабильностью, гетерогенностью опухоли и иммунной селекцией. Третий этап – фаза уклонения, прогрессирования опухоли. Опухоль не разрушается иммунной системой за счет пролиферации клеток, способных подавлять, повреждать иммунную систему или избегать ее влияния.

Опухолевое микроокружение – это сложный комплекс взаимодействий различных клеток и иммунных процессов. На рост опухоли существенное влияние могут оказывать эффекторные лимфоциты, моноциты/макрофаги, регуляторные супрессорные клетки, фибробласты стромы,

рекрутируемые опухолью, субпопуляции иммунокомпетентных клеток. Кроме того, в регуляции противоопухолевого иммунного ответа участвует огромное количество проиммунных и иммуносупрессивных цитокинов. Причем в зависимости от времени иммунного ответа роль одного и того же цитокина может быть разной. Вот почему прежний упрощенный подход к иммунотерапии рака нередко приводил к неудаче терапевтических стратегий.

В настоящее время существуют четыре стратегии иммунотерапии рака:

- ✓ неспецифическая иммуностимуляция;
- ✓ адаптивная клеточная терапия;
- ✓ вакцинация;
- ✓ терапия ингибиторами блокаторов иммунного ответа (наиболее популярное современное направление).

Идеальный Т-клеточный ответ на опухоль начинается с презентации опухолеассоциированного антигена антигенпрезентирующей клеткой. Опухолевые антигены выделяются и поглощаются

¹ Ribas A., Hersey P., Middleton M.R. et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 2. P. 336–341.

² Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer // Annu. Rev. Immunol. 2011. Vol. 29. P. 235–271.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

дендритной клеткой, которая начинает их переваривать и процессировать – готовить для передачи информации Т-лимфоциту. Вторым сигналом обеспечивается взаимодействием ко-стимулирующего рецептора CD28 на поверхности Т-лимфоцита с молекулами B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86) на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Поверхностные молекулы CD28 и антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (Cytolytic T-lymphocyte-associated Antigen 4 – CTLA-4) обеспечивают стимулирующие (CD28) или подавляющие (CTLA-4) модулирующие сигналы на ранних стадиях иммунного ответа. CD28 запускает и поддерживает Т-клеточный ответ в значительной мере за счет индукции и усиления экспрессии активирующих цитокинов. Таким образом, активация Т-лимфоцитов модулируется стимулирующими и ингибирующими сигналами, опосредованными, в частности, различными цитокинами, координирующими ответ иммунной системы.

Одним из важных факторов появления и дальнейшего прогрессирования опухоли является механизм ускользания опухолевых клеток от надзора иммунной системы. С точки зрения иммунного ответа выделяют два опухолевых фенотипа – невоспалительный и воспалительный. При невоспалительном опухолевом фенотипе отсутствует миграция эффекторных клеток. Это может быть обусловлено отсутствием опухолеассоциированного антигена. Опухоль утрачивает молекулы главного комплекса гистосовместимости и активирует секрецию супрессивных цитокинов на фоне экспрессии сосудистых маркеров, макрофагов, фибробластов и низкой экспрессии хемокинов и дефицита лимфоцитов. По мнению докладчика, ключ к решению проблемы надо искать на более ранних эта-

пах реализации иммунного ответа. Второй – воспалительный опухолевый фенотип, когда имеет место миграция Т-лимфоцитов. В этом случае, несмотря на инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами, опухоль растет, доминируют негативные регуляторы иммунитета. На эффективность иммунотерапии влияет механизм гибели опухолевой клетки. Клетка может погибнуть, во-первых, путем некроза, и тогда сохраняются опухолеассоциированные антигены, которые распознает организм, благодаря чему возможен иммунный ответ на опухоль, во-вторых, путем апоптоза, когда опухолеассоциированные антигены деградируют, ответ на опухоль не развивается, иммунного ответа нет.

На эффективность иммунотерапии способна воздействовать мутационная нагрузка. Доказано, что количество различных соматических мутаций зависит от типа опухоли. Очень высокая мутационная нагрузка отмечается, например, при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), ассоциированном с курением, в отличие от НМРЛ у некурящих. Действительно, частота ответа, в частности, на анти-PD-L1-моноклональные антитела выше у курильщиков, поскольку у них больше мутационная нагрузка, больше различных повреждений и соответственно количество распознаваемых антигенов.

Естественно, иммунный ответ обусловлен генетически. Уже существует так называемая генная сигнатура, ассоциированная с высокой вероятностью иммунного ответа. Так, оценка экспрессии генов 12 хемокинов у 14 492 онкологических больных показала, что эта генная сигнатура связана с лимфоидной инфильтрацией, лучшей выживаемостью и способна помочь при отборе больных для иммунотерапии³.

Как уже отмечалось, в супрессию противоопухолевого иммунного

ответа вовлечено огромное количество иммунных клеток. Они рекрутируются опухолью, и на пути клональной экспансии опухоль активирует натуральные Т-регуляторные клетки (Treg), регуляторные супрессорные клетки, миелоидные супрессорные клетки, адаптивные Treg, инвариантные естественные киллеры и др. Активному лимфоциту добраться до опухоли сложно. Ключевую роль играют две популяции супрессорных клеток – Treg и миелоидные супрессорные клетки. Основная задача иммунотерапии – защитить иммунокомпетентную клетку от супрессорного влияния. Определены панели супрессорных и активирующих молекул и на стороне дендритной клетки, и на Т-лимфоците. Но максимальное практическое значение имеют два пути: путь CTLA-4 – на первом этапе передачи информации Т-лимфоциту и путь PD-1, PD-L1.

Итак, воспалительный опухолевый фенотип представляет собой миграцию Т-лимфоцитов, когда доминируют негативные регуляторы иммунитета – анергия Т-лимфоцитов. Как защитить противоопухолевые Т-лимфоциты от иммуносупрессии?

Можно попытаться заблокировать антиген CTLA-4 с помощью моноклонального антитела против антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов – препарата ипилимумаб. Блокада рецептора CTLA-4 позволяет увеличивать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Однако на Т-лимфоците существует рецептор программированной смерти PD, и опухоль экспрессирует лиганд для этого рецептора.

На сегодняшний день известны лиганды двух типов – PD-L1 и PD-L2. Если рецептор на Т-лимфоците встречается с лигандом, наступает анергия Т-лимфоцита. Он не способен выполнить эффекторную функцию и разрушить опухоль. Как быть? Можно

Онкология

³ Messina J.L., Fenstermacher D.A., Eschrich S. et al. 12-Chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy? // Sci. Rep. 2012. Vol. 2. № 765.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

заблокировать либо рецептор на Т-лимфоците с помощью моноклонального антитела к CTLA-4 (ипилимумаба), либо лиганд на опухоли с помощью моноклонального антитела к PD-1 – препарата ниволумаб, который блокирует рецептор PD-1.

Реализация второго механизма зависит от экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Экспрессия PD-L1 служит предиктором ответа на анти-PD-1-, анти-PD-L1-терапию и коррелирует с типом

опухоли. Лидеры по экспрессии PD-L1 на опухоли – меланома, множественная миелома, рак легкого и ряд других опухолей. Максимальная экспрессия PD-L1 определяется при меланоме, раке почки и НМРЛ. Лиганд PD-L1 широко экспрессирован не только на опухолевых, но и на иммунокомпетентных клетках, в частности на клетках опухолевого микроокружения.

Таким образом, существуют два важнейших иммунорегуляторных

пути, ингибирующих активность Т-лимфоцитов: CTLA-4 – на первом этапе и PD-PD-L1 – на втором. «Путь CTLA-4 можно заблокировать с помощью ипилимумаба, путь PD-1-PD-L1 – с помощью моноклональных антител либо к PD-1 на лимфоците, либо к PD-L1 как на иммунокомпетентных, так и на опухолевых клетках. Это самое многообещающее направление в онкологии», – констатировала Е.В. Артамонова, завершая выступление.



Профессор
Л.В. Демидов

Руководитель отделения биотерапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Лев Вадимович ДЕМИДОВ на примере из собственной практики продемонстрировал участникам симпозиума эффективность применения иммуноонкологического препарата ипилимумаб при лечении меланомы кожи.

Пациентка с множественными метастазами в мягких тканях ноги и в легких получала разные виды терапии. 2 февраля 2012 г. состоялось первое введение препарата ипилимумаб в виде инфузионного раствора, через три недели, 24 февраля, – второе введение,

Опухолевый ответ при лечении иммуноонкологическими препаратами. Отличия от стандартных методов оценки

6 марта – третье. Одновременно с этим пациентке частично удалили метастаз в мягких тканях ноги. Поскольку у больной в ответ на введение препарата развилась диарея, пришлось ограничиться тремя введениями ипилимумаба. После трехкратного применения препарата у пациентки постепенно стали затухать метастазы в мягких тканях ноги и процессы в легких. Спустя год (24 февраля 2013 г.), как показало обследование, процесс был купирован. Рана на ноге заживала медленно, но в конечном итоге полностью зажила. «Прошло три года, новых активных очагов не выявлено. Пациентка вошла в когорту больных с состоянием длительной излеченности», – пояснил докладчик.

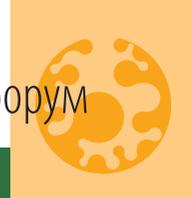
Ипилимумаб способен управлять противоопухолевым иммунитетом. Это первый препарат, который в рандомизированных исследованиях продемонстрировал способность увеличивать продолжительность жизни пациентов с метастатической меланомой.

В 2010 г. были опубликованы результаты исследования, которые показали, что ипилимумаб в отличие от противоопухолевой

вакцины достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов с нерезектабельной меланомой. Медиана выживаемости в группе ипилимумаба составила 10,1 месяца, в группе вакцины – 6,4 месяца⁴. В исследовании CA 184-024 (фаза III) сравнивали эффективность комбинаций ипилимумаба с дакарбазином и дакарбазина с плацебо в первой линии терапии метастатической меланомы⁵. Оказалось, что добавление ипилимумаба к химиотерапии дакарбазином приводит к увеличению продолжительности жизни. В группе «ипилимумаб + дакарбазин» медиана общей выживаемости составила 11,2 месяца, в группе дакарбазина – 9,1 месяца. Кроме того, медиана длительности терапевтических эффектов в группе «ипилимумаб + дакарбазин» в два раза превысила аналогичный показатель в группе «дакарбазин + плацебо» (19,3 против 8,1 месяца). «Результаты длительного периода наблюдения также показывают, что ипилимумаб действует у относительно ограниченного числа пациентов, но при этом демонстрирует не только трехлетнюю и пятилетнюю, но также семи-

⁴ Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.

⁵ Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2517–2526.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

летнюю и десятилетнюю выживаемость⁶», – уточнил профессор Л.В. Демидов.

Это подтверждает и обобщенный анализ общей выживаемости с включением данных программы расширенного доступа по 4846 пациентам (см. рисунок).

Согласно обобщенным данным, ипилимумаб позволяет добиться десятилетней выживаемости почти у 20% пациентов.

Ипилимумаб – фактически первый неопухолевый препарат, воздействующий на иммунную систему. Его эффективность в лечении меланомы превосходит таковую дакарбазина.

По словам профессора Л.В. Демидова, ответ на иммунотерапию может проявляться неоднозначно. Возможно прямое воздействие, когда опухоль страдает и лимфоциты, которые ее инфильтрировали, уменьшают ее. Может наблюдаться увеличение опухоли. Однако иногда имеет место мнимое прогрессирование, когда опухоль увеличивается вследствие значительной инфильтрации стромы опухоли клетками иммунного ответа. Но это вовсе не означает, что благоприятный эффект от проводимой терапии отсутствует. Так, в клинических исследованиях ипилимумаба описано четыре основных ответа на иммунотерапию⁷:

- уменьшение размеров исходных очагов без появления новых;
- стабилизация болезни: медленное постепенное уменьшение объема опухоли;
- наступление ответа после увеличения общего объема опухоли;
- ответ на фоне появления новых очагов (новые очаги впоследствии исчезают).

Согласно стандартным рекомендациям, первой конечной точкой от-

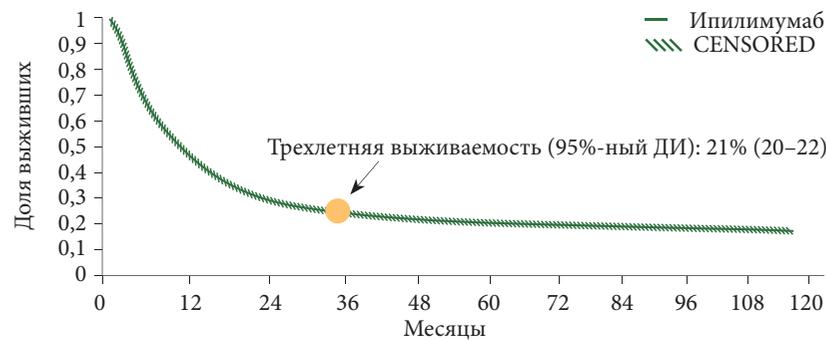


Рисунок. Обобщенный анализ общей выживаемости с включением данных программы расширенного доступа: 4846 пациентов

вета на иммунотерапию считается время окончания четырехкратного введения препарата (12 недель). Как показывает реальная клиническая практика, этого времени недостаточно для объективной оценки эффективности терапии. Вторичной конечной точкой признано время окончания 20-й недели. Но, по мнению докладчика, и к концу 20-й недели не все пациенты понимают, как назвать происходящие изменения – стабилизацией процесса либо смешанным эффектом.

С позиции иммуноонкологической значимости оценки эффективности иммунотерапии критерии первого полного ответа совпадают с критериями оценки Всемирной организации здравоохранения и критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (исчезновение всех очагов). Тем не менее критерии оценки частичного ответа и стабилизации процесса несколько отличаются и предусматривают не только уменьшение старых очагов, но и возможность появления новых, которые впоследствии могут исчезнуть, что подтверждается клинической практикой.

«Это говорит о том, что мы столкнулись с феноменами, не известными нам по опыту химиотерапевтического лечения. Мы увидели, что иммунная система по-настоящему может работать, если ей помогать», – констатировал профессор Л.В. Демидов.

Докладчик также предположил, что наличие у пациента, например, BRAF-мутации или метастазов в головном мозге не всегда может быть причиной отказа от лечения иммуноонкологическими препаратами.

В ряде исследований по расширенному доступу показано, что применение ипилимумаба при метастазах в головном мозге позволяло достигать ограниченному числу больных многолетней выживаемости⁸.

По данным литературы, прослеживается взаимосвязь между количеством эозинофилов и общей выживаемостью онкологических больных на фоне применения ипилимумаба.

Ретроспективный анализ 123 пациентов, получавших ипилимумаб, показал, что исходное абсолютное количество эозинофилов (АЕС) $\geq 0,1\%$ и относительное их количество (РЕС) $\geq 1,75\%$ достоверно ассоциировалось с улуч-

⁶ Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of Ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 17. P. 1889–1894.

⁷ Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. № 23. P. 7412–7420.

⁸ Margolin K., Ernstoff M.S., Hamid O. et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 5. P. 459–465.

Онкология



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

шением общей выживаемости ($p = 0,002$ и $p < 0,0001$ соответственно). Для 119 пациентов медиана общей выживаемости составила 9,7 месяца⁹. Однако, чтобы определить значение данных параметров для клинической практики, требуется проведение контролируемых исследований.

В заключение, основываясь на современных рекомендациях по селекции пациентов¹⁰, профессор Л.В. Демидов предложил алгоритм ведения пациентов с BRAF-позитивной меланомой:

- при медленно прогрессирующей меланоме (небольшой объем, нормальный уровень

лактатдегидрогеназы) – ипилимумаб или интерлейкин 2;

- умеренно прогрессирующей – иммунотерапия или BRAF-ингибитор;
- агрессивно прогрессирующей (большой объем и выраженные симптомы) – BRAF-ингибитор.



К.М.Н.
А.В. Снеговой

Старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Антон Владимирович СНЕГОВОЙ рассмотрел профиль безопасности иммуноонкологических препаратов на примере ипилимумаба и ниволумаба. По его словам, новые препараты – это, как правило, новый вид токсичности. Речь идет об иммуносвязанных нежелательных явлениях, которые обусловлены двумя важными составляющими – инфильтрацией активированных лимфоцитов (CD4+, CD8+) и повышением уровня воспалительных цитокинов.

Спектр иммуносвязанных нежелательных реакций весьма широк. Это эндокринологические, гастроинтестинальные, неврологические,

Особенности профиля безопасности иммуноонкологических препаратов, их связь с механизмом действия

кожные, гепатотоксические и другие проявления, которые встречаются в клинической практике. Основные принципы ведения больных с иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ) включают постоянный мониторинг пациентов и мультидисциплинарный подход. Общие рекомендации по купированию иоНЯ прежде всего предусматривают исключение возможного неиммунного механизма развития. При низкой степени тяжести иоНЯ (1–2-я степень) следует усилить наблюдение за пациентом, назначить симптоматическую терапию, а при иоНЯ 2-й степени рассмотреть возможность назначения пероральной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). При иоНЯ высокой степени тяжести (3–4-я степень) целесообразно решить вопрос о назначении внутривенной терапии ГКС, проконсультироваться со смежными специалистами. В отсутствие ответа на ГКС-терапию возможно применение терапии иммуносупрессантами.

Если говорить о последовательности возникновения иоНЯ, она характерна для ипилимумаба. Обычно в первые недели терапии у пациентов появляется кожная сыпь, затем возможны желудочно-кишечные

осложнения, эндокринная и печеночная токсичность.

Как показал анализ исследований фаз I и III (1498 пациентов с меланомой), наиболее часто среди всех нежелательных явлений на фоне терапии ипилимумабом наблюдались осложнения, связанные с препаратом, – 84,8%. Из них 64,2% связаны с аутоиммунным воспалением¹¹.

Анализ частоты специфических проявлений показал, что наиболее часто встречались НЯ со стороны кожи в виде сыпи (33,2%) и зуда (27,6%), со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде диареи (37%) и колита (8%) (табл. 1).

Серьезные жизнеугрожающие НЯ, в частности перфорация толстой кишки или печеночная недостаточность, были слабо выражены и составляли менее 1%. В большинстве случаев иоНЯ имели низкую степень тяжести, а иоНЯ высокой степени тяжести встречались в 18,4% случаев.

«Все это говорит о том, что при должном внимании препарат может обладать определенной управляемостью, и это диктует необходимость динамического контроля и мониторинга пациентов на фоне лечения», – констатировал докладчик.

⁹ Schindler K.H.K., Postow M.A. Pretreatment levels of absolute and relative eosinophil count to improve overall survival (OS) in patients with metastatic melanoma under treatment with ipilimumab, an anti-CTLA-4 antibody. The Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, USA // J. Clin. Oncol. 2013. Suppl. 31. Abstr. 9024.

¹⁰ Jang S., Atkins M.B. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 2. P. e60–69.

¹¹ Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management // Scientifica (Cairo). 2013 [Epub 2013. Apr. 17].



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

Диарея считается наиболее частым проявлением иоНЯ со стороны ЖКТ на фоне терапии ипилимумабом – 27% случаев. Но диарея 3–4-й степени тяжести имеет место лишь в 5% случаев¹².

В некоторых ситуациях рекомендуется выполнение колоноскопии. Биопсия обычно демонстрирует признаки колита с наличием инфильтрации CD4 > CD8. Перфорация встречается крайне редко. Алгоритм ведения пациентов с иоНЯ со стороны ЖКТ предусматривает:

- ✓ при диарее 1-й степени тяжести – назначение симптоматической терапии (Имодиум, атропин, будесонид);
 - ✓ 2-й степени – симптоматическую терапию (преднизолон перорально в дозе 0,5–1,0 мг/кг/день);
 - ✓ 3–4-й степени – отмену иммуно-терапии и назначение метилпреднизолона в дозе 1–2 мг/кг/день.
- В отсутствие ответа для купирования диареи можно использовать иммунодепрессанты.

Гепатотоксичность также относится к иоНЯ, развивающимся на фоне применения ипилимумаба. Если, по данным исследований, увеличение уровня аспартатамино-трансферазы (АСТ) и аланинами-нотрансферазы (АЛТ) колеблется в пределах 10%, то результаты исследования фазы III показали, что применение ипилимумаба в дозе 3 мг/кг у пациентов с меланомой стадий III и IV приводит к увеличению показателей АСТ/АЛТ только на 1–2%. Рентгенологические данные не коррелируют с печеночными тестами. Но данные компьютерной томографии позволяют увидеть гепатомегалию или перипортальный отек. При биопсии выявляют тяжелые панлобулярные гепатиты с преобладанием перивенулярных инфильтратов с эндотелиитом.

Тактика ведения пациентов включает:

- ✓ при гепатите 1-й степени – назначение иммунотерапии;

Таблица 1. Частота специфических нежелательных явлений при общем анализе

Специфические нежелательные явления (n = 1498)	Любая степень, абс. (%)	3–4-я степень, абс. (%)	5-я степень, абс. (%)
Диарея	554 (37,0)	104 (6,9)	0 (0)
Колит	120 (8,0)	74 (4,9)	1 (< 0,1)
Энтероколит	18 (1,2)	9 (0,6)	0 (0)
Перфорация толстой кишки	4 (0,3)	3 (0,2)	1 (< 0,1)
Сыпь	498 (33,2)	37 (2,5)	0 (0)
Зуд	413 (27,6)	6 (0,4)	0 (0)
Нарушение функции печени	74 (4,9)	17 (1,1)	1 (< 0,1)
Гепатит	10 (0,7)	10 (0,7)	0 (0)
Печеночная недостаточность	7 (0,5)	1 (< 0,1)	5 (0,3)
Периферическая сенсорная нейропатия	67 (4,5)	6 (0,4)	0 (0)
Периферическая моторная нейропатия	9 (0,6)	6 (0,4)	0 (0)
Гипофизит	40 (2,7)	31 (2,1)	0 (0)
Гипотиреоз	27 (1,8)	2 (0,1)	0 (0)
Надпочечниковая недостаточность	11 (0,7)	5 (0,3)	0 (0)

- ✓ гепатите 2-й степени – приостановку иммунотерапии, проведение мониторинга и назначение ГКС;

- ✓ гепатите 3–4-й степени – отмену иммунотерапии, увеличение частоты мониторинга, внутривенное введение ГКС (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/день). При неэффективности добавляют микофенолата мофетил в дозе 500 мг или 1 г два раза в день. В отсутствие ответа в течение трех – пяти дней следует рассмотреть вопрос о применении других иммуносупрессантов исходя из локальных стандартов терапии.

Палитра проявлений кожной токсичности на фоне приема ипилимумаба достаточно насыщенная. Это может быть кожный зуд, витилиго, мукозиты ротовой полости. Алгоритм ведения пациентов с нежелательными явлениями со стороны кожных покровов предполагает назначение симптоматического лечения (ГКС местно, антигистамины) с иммунотерапией (1–2-я степень), приостановку иммунотерапии или отмену иммунотерапии и использование ГКС (3–4-я степень тяжести).

Гипофизит также относится к осложнениям терапии ипилимумабом. Симптомы гипофизита – усталость, головная боль, выпадение полей зрения на красный цвет, двоение, изменение психического поведения, боли в животе, гипотензия. Необходимо также проводить дифференциальную диагностику между этими клиническими проявлениями, надпочечниковой недостаточностью и гипотиреозом, а также выполнять магнитно-резонансную томографию гипофиза.

Алгоритм ведения пациентов с иоНЯ со стороны эндокринной системы следующий. При бессимптомном повышении уровня тиреотропного гормона необходимо продолжать иммунотерапию. Следует определить уровень свободного Т4, рассмотреть возможность консультации эндокринолога. При симптомной эндокринопатии нужно оценить эндокринную функцию, рассмотреть возможность сканирования гипофиза, приостановить иммунотерапию и назначить ГКС в высоких дозах внутривенно. При подозрении на надпочечниковый криз приостановить иммунотерапию, ввести

¹² Beck K.E., Blansfield J.A., Tran K.Q. et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 15. P. 2283–2289.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

Таблица 2. Пневмониты при терапии блокаторами PD-1

Исследования	Виды опухолей	Все степени токсичности, %	3–4-я степень токсичности, %
Ниволумаб	Различные опухоли	3	1
Ниволумаб + ипилимумаб: ■ одновременный режим ■ последовательный режим	Меланома кожи	6	2
		3	0
Ниволумаб + химиотерапия	НМРЛ	14	7
Проведенные исследования с ниволумабом	Различные опухоли	4	2

стрессовую дозу ГКС с минералокортикоидной активностью внутривенно, назначить внутривенную инфузионную терапию и консультацию эндокринолога.

В целом иоНЯ на фоне терапии ипилимумабом возникают в течение первых 12 дней от начала лечения (индукционная фаза). Как правило, ГКС используются для купирования практически всех иоНЯ, причем терапия стероидами носит длительный характер с постепенным снижением дозы. Согласно данным литературы, многие иммуноопосредованные НЯ, например энтероколит, могут иметь волнообразное течение. Описаны даже случаи позднего возникновения иоНЯ (на 47-м месяце лечения).

Далее А.В. Снеговой кратко остановился на нежелательных явлениях, ассоциированных с применением ингибиторов PD-1. Он отметил, что к резкому повышению токсичности 3–4-й степени тяжести приводит скорее использование комбинации «ниволумаб + ипилимумаб», чем монотерапия ниволумабом (62 против 22%), что, впрочем, вполне ожидаемо. Но прекращение лечения ввиду токсичности составляет вполне приемлемые цифры – 23% при комбинации препаратов и 5% при монотерапии ниволумабом¹³. Наиболее частыми осложнениями терапии ингибиторами PD-1 являются слабость (31,8%),

кожная сыпь (23,4%), диарея/колит (17,8%), зуд (13,1%).

К распространенным осложнениям терапии ингибиторами PD-1 также относятся пневмониты. Согласно результатам исследования ниволумаба¹⁴, количество пневмонитов при терапии различных опухолей составляет 4% и возрастает на фоне применения комбинации ниволумаба с химиотерапией до 14% у пациентов с НМРЛ (табл. 2). Однако,

по словам А.В. Снеговой, в такой ситуации именно химиотерапия, а не ниволумаб вносит вклад в их развитие.

Алгоритм ведения пациентов с пневмонитами предполагает применение мегилпреднизолона 2 мг/кг, при 2-й степени токсичности – приостановку терапии ингибитором PD-1, при 3–4-й степени – отмену ингибитора PD-1 и введение высоких доз ГКС внутривенно.

Завершая выступление, А.В. Снеговой подчеркнул, что современная терапия блокаторами CTLA-4 и PD-1 наряду с высокой эффективностью характеризуется спектром нежелательных явлений, которые могут контролироваться и подвергаться коррекции с помощью ГКС, а также благодаря динамическому наблюдению и адекватному мониторингу. Конечно, при условии, что выполняются определенные лечебные мероприятия.

Заключение

Терапия ингибиторами блокаторов иммунного ответа – ипилимумабом и ниволумабом – считается наиболее перспективным направлением иммуноонкологии на современном этапе. Препараты действуют в разных звеньях формирования иммунного ответа: действие ипилимумаба направлено против белка CTLA-4, действие ниволумаба – против белка PD-1, экспрессированных на Т-лимфоцитах.

Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что при лечении метастазирующей меланомы ипилимумаб и ниволумаб превосходят по эффективности стандартную химиотерапию дакарбазином. Согласно обобщенным данным, ипилимумаб позволяет добиться десяти-

летней выживаемости почти у 20% пациентов.

Особенностью профиля токсичности ипилимумаба является развитие так называемых иммуноопосредованных нежелательных явлений, в частности диареи/колита (иммунной природы), гепатита (аутоиммунного), гипопаратиреоза, кожного зуда и сыпи. Наиболее частыми осложнениями терапии ингибиторами PD-1 считаются слабость, кожная сыпь, диарея/колит, зуд и пневмонит. Разработаны достаточно эффективные способы выявления и устранения таких осложнений, предусматривающие отмену ипилимумаба или ниволумаба, назначение ГКС, симптоматической терапии на фоне динамического наблюдения и адекватного мониторинга состояния пациентов. ☺

¹³ Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 10. P. 1020–1030.

¹⁴ Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 26. P. 2443–2454.



МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА



8 - 9 октября
и 27 ноября 2015 г.
Москва, Азимут
Олимпик отель

Уникальный образовательный проект Департамента здравоохранения Москвы, Московская урологическая школа, предназначен для городских муниципальных урологов. Его задачей является повышение качества медицинской помощи, оказываемой населению, и стандартизация методов лечения урологических заболеваний.

Основные тематики

- Онкоурология
- ДГПЖ и МКБ (эндоурология)
- Андрология
- Функциональная урология и нейроурология
- Мочевая инфекция, травма, тазовая боль
- Реконструктивно-пластическая урология

1000

ЗРИТЕЛЕЙ ON-LINE
ТРАНЛЯЦИИ ПО
ВСЕЙ РОССИИ

300

УЧАСТНИКОВ
В ЗАЛЕ

2

 дня
теории

8 – 9 ОКТЯБРЯ 2015

4 тематических
модуля

+

1

 день
практики

27 НОЯБРЯ 2015

Разбор операций,
тесты, обсуждения



Научный руководитель Московской урологической школы профессор Дмитрий Юрьевич Пушкар - главный уролог Министерства здравоохранения РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии МГМСУ, заслуженный врач РФ.

Организатор



Департамент здравоохранения г. Москвы
Приемная главного уролога г. Москвы,
профессора Д.Ю. Пушкаря
Тел.: +7 (499) 760-75-89

При поддержке



Министерство
здравоохранения РФ



Контакты



По всем вопросам Галина Кушнарева,
координатор Московской
урологической школы
Раб.: +7 (495) 646-01-55
Факс: +7 (495) 960-21-91
E-mail: uroscool@ctogroup.ru



По вопросам спонсорского участия
Отдел по работе с компаниями
«СТО Конгресс»
Раб.: +7 (495) 960-21-90
Факс: +7 (495) 960-21-91
E-mail: aryabchuk@ctogroup.ru



ВТОРОЙ ФОРУМ ЧАСТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ СИБИРИ

20-21
ноября 2015

Отель Hilton Garden Inn
г. Красноярск, ул. Молокова, 37

Частная медицина –
общественная потребность
и драйвер развития отрасли



- ⦿ Консолидация медицинского сообщества и саморегулирование частных медицинских организаций
- ⦿ Создание эффективной системы медицинского страхования
- ⦿ Результаты III национального конгресса частных медицинских организаций (Москва, 2-3 апреля 2015 г.) с точки зрения представителей регионов

- ⦿ Качество и безопасность медицинской деятельности. Требования к медицинскому образованию
- ⦿ Итоги 66-й Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации в Москве

www.rosmedforum.com



Конгресс-оператор «СТО Конгресс»
Обухова Лилия

Моб.: +7 (926) 918-96-80
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 140

E-mail: lobuhova@ctogroup.ru
E-mail: rusmedforum2015@ctogroup.ru

Препарат ИНЛИТА® (INLYTA) применяется для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) при неэффективности одной предшествующей линии системной терапии¹.



2-й МЕСЯЦА

медиана ВБП* по сравнению с 4,7 мес на сорафенибе².

Благодаря превосходству в эффективности
ИНЛИТА® – НОВЫЙ СТАНДАРТ
2-й линии терапии распространенного ПКР²⁻⁴.

- Преимущество по ВБП в сравнении с сорафенибом продемонстрировано в исследовании AXIS²:
 - 43% увеличения медианы ВБП (6,7 мес по сравнению с 4,7 мес; ОР=0,67; 95% ДИ: 0,54, 0,81; P<0,0001)
- Превосходство медианы ВБП при анализе в подгруппах (после прогрессирования на цитокинах или сунитинибе):
 - 12,1 мес по сравнению с 6,5 мес на сорафенибе — после цитокинов (ОР=0,46; 95% ДИ: 0,32, 0,68; P<0,0001)
 - 4,8 мес по сравнению с 3,4 мес на сорафенибе — после сунитиниба (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,57, 0,96; P<0,0107)
- Более чем двукратное увеличение частоты объективного ответа (19,4% по сравнению с 9,4%; P=0,0001)
- Увеличение времени до ухудшения состояния:
 - 3,1 мес на Инлите по сравнению с 2,8 мес на сорафенибе (ОР = 0,83; 95% ДИ: 0,70, 0,98; P=0,014)
- Побочные эффекты были в большинстве случаев управляемы:
 - Наиболее часто (≥20%) наблюдались диарея, артериальная гипертензия (АГ), утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, ладонно-подошвенный синдром, потеря веса, рвота, астения и запор
 - Наиболее частыми (≥10%) выраженными (3-4 степень) были АГ, диарея и утомляемость

* ВБП — выживаемость без прогрессирования

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 (32,00/ 56,00 мг), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, пленочная оболочка — цоладрой красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

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 С по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течение предше-

ствующих 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 ладонно-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®

Литература

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 BI, 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. Escudier B, Eisen T, Porta C et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii165-vii171, 2012. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer. Version 1. 2013. NCCN.org

ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ

больным местно-распространенным
и/или метастатическим ЭР+ РМЖ в постменопаузе*

Фазлодекс®
фулвестрант **500 мг**



**При рецидиве или первом прогрессировании заболевания
после/на фоне проведенной терапии антиэстрогенами**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: ЛС-000855. **Торговое название препарата:** Фазлодекс® **Международное непатентованное название:** фулвестрант. **Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения. Показания к применению: Местно-распространенный или диссеминированный рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции почек и печени. **Способ применения и дозы:** внутримышечно, путем медленной (в течение 1-2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. **ВЗРОСЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ ЖЕНСКОГО ПОЛА (ВКЛЮЧАЯ ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ): РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА – 500 МГ 1 РАЗ В МЕСЯЦ. ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ТЕРАПИИ: 500 МГ 2 РАЗА В МЕСЯЦ (ВТОРОЕ ВВЕДЕНИЕ – ЧЕРЕЗ 2 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ПЕРВОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА).** Дозировку у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1 - < 10\%$); нечасто ($\geq 0,1 - < 1\%$). *Со стороны системы пищеварения:* очень часто – тошнота; часто – рвота, диарея, анорексия. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – ощущение жара (“приливы”), тромбоз эмболия. *Со стороны кожи и кожных придатков:* часто – сыпь. *Местные реакции:* очень часто – реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженные транзиторные боль и воспаление; нечасто – кровотечение, гематома в месте введения. *Со стороны мочеполовой системы:* часто – инфекции мочевыводящих путей; нечасто – вагинальный кандидоз, бели, вагинальные кровотечения. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень часто – повышение активности “печеночных” ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы); часто – повышение концентрации билирубина; нечасто – печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы. *Прочие:* очень часто – астения; часто – головная боль, реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница). **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.**

Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Дата утверждения – 26.12.2012

*Применение Фазлодекса 500 мг обеспечивает увеличение общей выживаемости больных по сравнению с применением Фазлодекса 250 мг (ОР 0.81 (95%ДИ 0.69-0.96), $p=0.016$ (номинальное значение). Di Leo A, et al. Cancer Res 2012;72(24 Suppl):Abstract nr S1-4., Di Leo A, et al. J Natl Cancer Inst. 2014 Jan;106(1):djt337

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

AstraZeneca