

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

онкология, гематология
и радиология №1, 2018

№

5

Коррекция
нежелательных
явлений
на фоне терапии
регорафенибом

10

Резистентность
к ИТК EGFR:
пути решения
и новые возможности

40

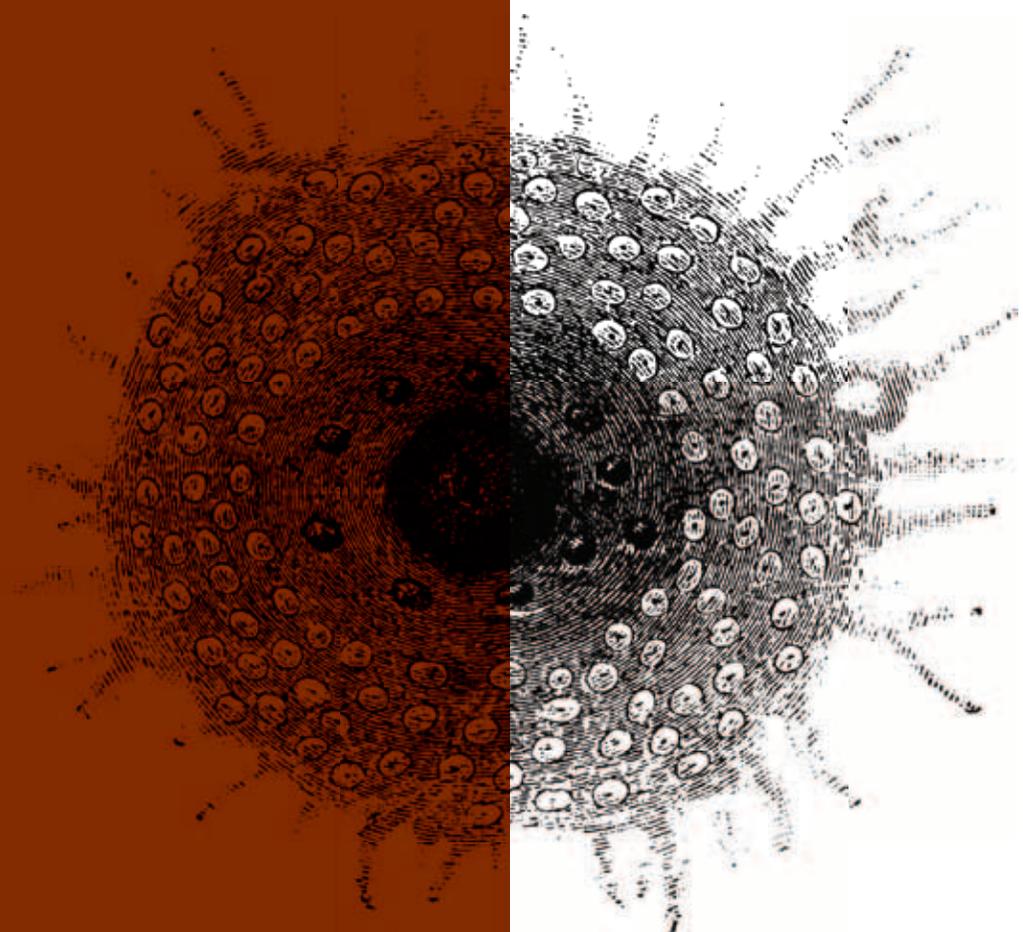
Поддерживающее
лечение
при проведении
полихимиотерапии

50



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Санкт-Петербург
Park Inn by Radisson Прибалтийская
5 – 8 ИЮЛЯ 2018

IV ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



БЕЛЫЕ НОЧИ

**4000 УЧАСТНИКОВ ИЗ РОССИИ И ЗАРУБЕЖЬЯ | 90 ИНОСТРАННЫХ ЭКСПЕРТОВ
БОЛЕЕ 700 ДОКЛАДОВ | 55 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ | ПРЕКУРСЫ ПО УЗИ-ДИАГНОСТИКЕ
МАСТЕР-КЛАССЫ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ СЕССИИ | ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИИ ИЗ ОПЕРАЦИОННЫХ**

БОЛЕЕ 50 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ

- Прямые включения из операционных в рамках проекта «Живая хирургия»
- Онкомаммология – д.м.н. Криворотько Петр Владимирович
- Абдоминальная онкология – д.м.н. Карачун Алексей Михайлович
- Онкогинекология – д.м.н. Берлев Игорь Викторович
- Торакальная онкология – д.м.н. Левченко Евгений Владимирович
- Опухоли головы и шеи – к.м.н. Раджабова Замира Ахмедовна

- Курс мультимодальной визуализации молочной железы



Course
of Breast
Imaging

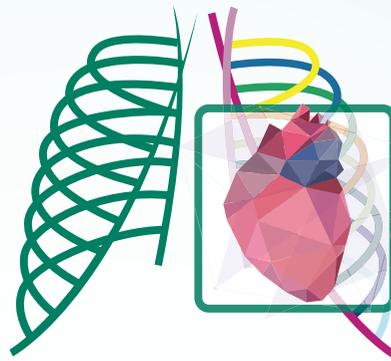
**МЕРОПРИЯТИЕ ПЛАНИРУЕТСЯ К АККРЕДИТАЦИИ
В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**



реклама

WWW.FORUM-ONCO.RU

Тел. +7 (812) 439-95-55, доб. 4215, факс (812) 596-89-47, e-mail: info@forum-onco.ru



**V ЮБИЛЕЙНЫЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
И ШКОЛА ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

**КАРДИОТОРАКАЛЬНАЯ
РАДИОЛОГИЯ**

23-24 марта 2018 г., Москва

Конгресс-центр отеля «Рэдиссон Славянская»
(пл. Европы д. 2, ст. м. «Киевская»)

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

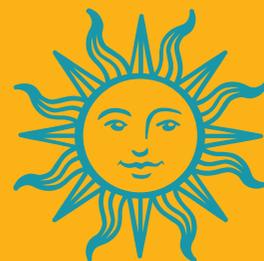
- ▶ Современные технологии визуализации в торакальной радиологии
- ▶ Кардиоваскулярная радиология
- ▶ Визуализация в торакальной онкологии и онкогематологии
- ▶ Визуализация в пульмонологии
- ▶ Визуализация туберкулеза, легочного и внелегочного
- ▶ Визуализация в торакальной хирургии
- ▶ Торакальная радиология в педиатрии и неонатологии
- ▶ Визуализация торакальной и сочетанной травмы
- ▶ Ядерная медицина при заболеваниях сердца, сосудов и органов дыхания
- ▶ Интервенционные процедуры и малоинвазивная хирургия
- ▶ Эндоскопия и 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



ООО «АйСиЭс»
+7 (812) 380 3153;
+7 (812) 380 3154

welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



29-30 июня 2018

Светлогорск, гостиница «Русь»



**Конференция
ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ
МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ
И СИМПОЗИУМОВ 2018:**



ЗАПАД



www.rosoncoweb.ru

Эффективная
фармакотерапия. 5/2018.
Онкология, гематология
и радиология. № 1

ISSN 2307-3586

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

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

Редакционная коллегия
докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
докт. мед. наук, проф. В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет
А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),
И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),
Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,
Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

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

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

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

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

Тираж 10 000 экз.
Выходит 6 раз в год

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

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

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в перечень рецензируемых научных изданий ВАК
и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

- Продлить жизнь при раке легкого:
новые возможности для российских пациентов 6
- Новый проект фонда «Общественное мнение» 8
- Лучшие российские онкологи спасли зрение и жизнь ребенку из Сирии 9

Обзор

- М.И. СЕКАЧЕВА, Н.Н. БАГМЕТ, В.И. АЛИПОВ
Метастатический колоректальный рак: профилактика, контроль и методы
коррекции нежелательных явлений на фоне терапии регорафенибом 10
- Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ, А.В. СОКОЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ, И.Н. ЛАКОМОВА
Акральная лентигиозная меланома 16

Клинические исследования

- М.Г. ЛЕОНОВ, В.И. НОВИК, С.А. БЕЛЯЕВА, Я.Х.-Б. ЕРШОВА
Новый способ концентрирования клеточного материала эксудатов 20

Лекции для врачей

- Е.В. ФИЛАТОВА, А.П. БОНАРЦЕВ, Г.А. БОНАРЦЕВА
Микросферы на основе полиоксипутирата как перспективные системы
для адресной доставки дексаметазона 24
- Е.В. ФИЛАТОВА, А.П. БОНАРЦЕВ, Г.А. БОНАРЦЕВА
Малотоксичные микросферы для направленной доставки доксорубицина 30
- Е.И. БОРИСОВА, С.Л. ГУТОРОВ
Сравнительный анализ нежелательных явлений терапии ингибиторами
тирозинкиназы EGFR при немелкоклеточном раке легкого 34

Медицинский форум

- Тагриссо: новые возможности таргетной терапии больных
немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с подтвержденным
статусом мутации T790M в гене EGFR 40
- Место гепатопротекторов в сопровождающей терапии
онкологических заболеваний 50

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.
V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.
V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.
I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci
L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.
O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.
A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.
A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.
V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.
Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.
A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.
V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.
I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

A.M. GARIN (Section Oncology),
I.L. DAVYDKIN (Section Hematology),
B.Ya. ALEXEYEV,
Ye.V. ARTAMONOVA,
N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV,
A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV,
V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,
127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Contents

People. Events. Dates

- To Prolong the Life with Lung Cancer:
New Opportunities for Russian Patients 6
- The New Project of 'Obshchestvennoye mneniye' Foundation 8
- The Best Russian Oncologists Have Saved the Sight and Life for a Child from Syria 9

Review

- M.I. SEKACHEVA, N.N. BAGMET, V.I. ALIPOV
Metastatic Colorectal Cancer: Prevention, Control and Methods
of Adverse Events Correction in the Case of Regorafenib Therapy 10
- N.P. MALISHEVSKAYA, A.V. SOKOLOVA, L.V. DEMIDOV, I.N. LAKOMOVA
Acral Lentiginous Melanoma 16

Clinical Studies

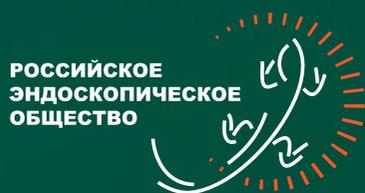
- M.G. LEONOV, V.I. NOVIK, S.A. BELYAEVA, Ya.H.-B. YERSHOVA
The New Method for Concentration of Cellular Material of Exudates 20

Clinical Lectures

- Ye.V. FILATOVA, A.P. BONARTSEV, G.A. BONARTSEVA
POB-Based Microspheres as Prospect Systems for the Dexamethasone
Drug Targeted Delivery 24
- Ye.V. FILATOVA, A.P. BONARTSEV, G.A. BONARTSEVA
Low-Toxic Microspheres for Targeted Delivery of the Doxorubicin Drug 30
- Ye.I. BORISOVA, S.L. GUTOROV
Comparative Analysis of Negative Events of EGFR Tyrosine Kinase
Inhibitors Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer 34

Medical Forum

- Tagrisso: New Opportunities for Targeted Therapy of Patients
with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Confirmed Status
of T790M Mutation in EGFR Gene 40
- Place of Hepatoprotectors in the Accompanying Therapy of Oncological Diseases 50



актуальные вопросы
Эндоскопии
Санкт-Петербург

**IX научно-практическая конференция
ЭКСТРЕННАЯ И ОПЕРАТИВНАЯ
ЭНДОСКОПИЯ**

XX юбилейный российско-японский симпозиум

29 - 31 марта 2018

Санкт-Петербург
Холидей Инн
Московские ворота

**ГЛАВНОЕ СОБЫТИЕ
РОССИЙСКОЙ
ЭНДОСКОПИИ**



Продлить жизнь при раке легкого: новые возможности для российских пациентов

Биофармацевтическая компания «АстраЗенека» инициировала обсуждение современных возможностей терапии рака легкого в рамках традиционного заседания пресс-клуба «AZбука Фармации». В октябре 2017 г. компания объявила о выведении на российский рынок инновационного препарата для таргетной терапии рака легкого. Это первое и единственное на сегодняшний день в России лекарственное средство для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с положительным статусом мутации T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста. Компания «АстраЗенека» уже запустила технологический трансфер его производства на своем заводе в Калужской области, чтобы вскоре начать выпуск препарата в России по полному циклу и повысить его доступность для пациентов.

Рак легкого занимает третье место в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России, уступая лишь раку кожи и молочной железы, ежегодно выявляется почти у 50 000 россиян^{1,2}. Из всех опухолей у взрослых пациентов рак легкого занимает первое место по показателю смертности (17,3%), что обусловлено скрытым ранним периодом течения заболевания, неспецифичностью симптомов, агрессивным биологическим характером опухоли². В 75% случаев заболевание выявляют на III–IV стадиях, когда излечение практически невозможно^{1,2}. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – наиболее распространенная форма опухоли легкого и встречается в 80–85% случаев.

По данным Сергея Алексеевича ТЮЛЯНДИНА, д.м.н., профессора, заместителя директора и заведующего отделением клинической фармакологии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина, председателя Российского общества клинической онкологии RUSSCO, в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения рак легкого лидирует. В мире наблюдается высокая смертность от рака легкого, поскольку заболевание чаще диагностируется на поздних стадиях. Так, в России в первый год после постановки диагноза умирает почти 50% пациентов. В 80% случаев рак легкого обусловлен курением, в 20% – генетическими поломками, в частности так называемыми драйверными мутациями. Обнаружение драйверных мутаций позволило ученым разработать инновационные препараты, способные блокировать работу белков, производящих мутированные гены.

Молекулярно-генетическая диагностика у пациентов с НМРЛ позволяет спрогнозировать течение заболевания и выбрать оптимальную тактику лечения, использовать препараты, действующие при мутации в гене EGFR и прицельно устраняющие последствия «поломки». Применение таргетных лекарственных средств обеспечивает высокую эффективность лечения

с минимальными побочными эффектами по сравнению с традиционной химиотерапией³.

По мнению Константина Константиновича ЛАКТИОНОВА, д.м.н., профессора, заведующего отделением клинических биотехнологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, появление в арсенале онкологов высокоэффективного таргетного препарата открывает новую страницу в лечении рака легкого. Результаты клинических исследований показывают, что по сравнению с химиотерапией при использовании осимертиниба у пациентов с распространенным или метастатическим раком легкого и выявленной мутацией T790M в гене EGFR в два раза увеличивается медиана выживаемости без прогрессирования, в том числе у пациентов с метастазами в головном мозге.

Онкология является одним из ключевых направлений научно-исследовательской деятельности компании «АстраЗенека». Благодаря разработке ингибиторов тирозинкиназы EGFR компания по праву стала считаться одним из лидеров в области таргетной терапии НМРЛ. Кроме того, стремясь предоставить пациентам эффективные инновационные препараты, компания прилагает все усилия, чтобы они стали доступны для российских пациентов. По словам генерального директора компании «АстраЗенека» Ирины Викторовны ПАНАРИНОЙ, компания считается пионером в таргетной терапии НМРЛ. Уже десять лет на российском рынке присутствует ее препарат gefitinib. С появлением осимертиниба опции для терапии рака легкого расширились. Более того, политика компании направлена на то, чтобы инновационные решения были доступны локально. Не случайно планируется локализовать производство осимертиниба на заводе компании в Ворсино сразу по полному циклу уже к концу 2019 г. в рамках специального инвестиционного контракта, который «АстраЗенека» в числе первых на фармрынке заключила с Министерством промышленности и торговли РФ и Калужской областью. ☺

Источник: www.astrazeneca.com

¹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017.

² Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2017.

³ Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 10. P. 947–957.



КАФЕДРА

КЛД

XXIII Всероссийская
научно-практическая конференция
с международным участием

Традиции и новации клинической лабораторной диагностики

20–22 марта 2018 года

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

www.mediexpo.ru

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР МЕДИ Экспо

СТОИМОСТЬ УЧАСТИЯ

Регистрационный взнос	Стоимость, включая НДС 18%
ПОЗДНИЙ (при оплате с 31.12.2017 по 06.03.2018)	1 000 ₽
ПРИ ОПЛАТЕ НА МЕСТЕ	2 000 ₽
Для аспирантов, ординаторов, студентов, интернов (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно

Тезисы принимаются до 10 февраля 2018 г.
на электронную почту: kafedra-kdl@list.ru и vvdolgov@inbox.ru

Заявка по учебному мероприятию представляется в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования (НМО) о соответствии установленным требованиям координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Регистрация участников
Мария СИЗОВА
reg@mediexpo.ru
тел. +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб. +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
заказ авиа-и ж/д билетов,
экскурсии
hotel@mediexpo.ru
тел. +7 (495) 721-88-66 (доб. 119)

Менеджер проекта
Анастасия КНЯЗЕВА
knyazeva@mediexpo.ru
тел. +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
моб. +7 (926) 611-23-94

Менеджер по работе с клиентами
Екатерина ГУДЗЬ
ekaterina@mediexpo.ru
тел. +7 (495) 721-88-66 (доб. 118)
моб. +7 (926) 912-91-28

реклама



**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
ОРГКОМИТЕТА**

ДОЛГОВ
Владимир Владимирович,
доктор медицинских наук,
профессор

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас и ваших коллег к участию в XXIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Традиции и новации клинической лабораторной диагностики».

За последние несколько лет произошли существенные изменения организационных форм, технологических основ, системы подготовки кадров как в медицине в целом, так и в клинической лабораторной диагностике в частности. Мы являемся свидетелями перехода от бюджетного на хозрасчетное здравоохранение, от структурированного лабораторного исследования к аутсорсингу; от ручного труда к автоматизации лабораторных исследований, внедрения высокочувствительных лабораторных исследований и перехода традиционных лабораторных тестов в категорию предварительных или скрининговых. Значительные изменения претерпевает система подготовки и переподготовки врачей с внедрением новых образовательных стандартов, системы непрерывного образования, аккредитации специалистов. Такие серьезные инновации требуют серьезного обсуждения и формирования стратегии развития специальности с учетом традиций, которые наработаны медицинской специальностью «клиническая лабораторная диагностика» и сформированной и активно работающей лабораторной службой страны.



Новый проект фонда «Общественное мнение»



25 декабря 2017 г. в международном мультимедийном пресс-центре МИА «Россия сегодня» состоялись презентация проекта «Здрав.ФОМ» и пресс-конференция, посвященная достижениям, нововведениям и удивительным явлениям в российском здравоохранении, организованная фондом «Общественное мнение».

В пресс-конференции приняли участие самые значимые в сфере российской медицины и охраны здоровья персоны: министр здравоохранения РФ Вероника Игоревна СКВОРЦОВА, главный акушер-гинеколог РФ Лейла Вагоевна АДАМЯН, ведущий эксперт в области фармацевтики Владимир Викторович ХРИСТЕНКО и др.

По мнению В.И. Скворцовой, проект, предложенный фондом «Общественное мнение», крайне важен: «Охрана здоровья и жизни россиян стала абсолютным приоритетом государственной политики. Не случайно Президент Российской Федерации Владимир Владимирович ПУТИН считает приоритетным сохранение чело-

веческого капитала, его развитие. Для этого делается очень много». «Появилась идея собрать в одном месте все удивительное – удивительные судьбы, удивительных врачей, удивительные места, удивительные приборы, удивительные технологии, инвалидные кресла или приборы, способствующие здоровому образу жизни, – одним словом, то, что вызывает удивление», – так озвучил цель проекта президент фонда «Общественное мнение» Александр Анатольевич ОСЛОН.

Основная цель проекта – предоставлять населению адекватную информацию о том, что происходит в сфере здравоохранения, сообщать о достижениях и перспективах отрасли, рассказывать

о том, кто делает здравоохранение, и знакомиться с историями тех, для кого оно делается. На платформе «Здрав.ФОМ» будут размещаться материалы о самом разном и самом удивительном в отечественном здравоохранении. Тематические блоки проекта предназначены для публикации материалов исследований, мнений экспертов. Кроме того, пользователи смогут попробовать свои силы в редакционном цехе. Это «кузница» их собственных историй, лучшие из которых будут опубликованы в журнале «Здрав.ФОМ».

«Здрав.ФОМ» создан для тех, кому интересны темы здоровья и здравоохранения, кто открыт новому и сохранил способность удивляться. 🍷



Лучшие российские онкологи спасли зрение и жизнь ребенку из Сирии

После долгих месяцев лечения в НИИ детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России двухлетний ребенок из Сирии Мария Махмуд была выписана домой. За ее жизнь и зрение боролись врачи центра.

Маленькая пациентка Мария Махмуд с рождения страдала серьезным заболеванием – ретинобластомой. Это редкое онкологическое заболевание сетчатки глаз. Девочка проходила лечение в клинике Алеппо и больницах Дамаска, но безуспешно, ее жизнь постоянно находилась под угрозой. Родители девочки обратились в Российский центр по примирению враждующих сторон на территории Сирийской Арабской Республики с просьбой оказать помощь в лечении ребенка. Самолетом военно-транспортной авиации под наблюдением бригады российских военных медиков девочка была доставлена в Москву. После недельного медицинского обследования в МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России она была направлена на лечение в НИИ детской онкологии и гематологии (ДОиГ) Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. По словам заместителя директора по научной работе НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующего отделением опухолей головы и шеи, академика Российской академии наук, главного детского онколога Минздрава России Владимира Георгиевича ПОЛЯКОВА, в марте 2017 г. девочке была выполнена операция по удалению опухоли и пораженного глаза, установлен современный протез. Кроме того, было проведено несколько курсов внутриартериальной химиотерапии, которая выпол-

няется по эксклюзивной методике только в ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Протез позволил восстановить зрение на 80%. По мнению директора НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Андрея Борисовича РЯБОВА, маленькая пациентка из Сирии появилась в центре не случайно. Около года назад группой, которую возглавил Д.В. Саблин, врач РФ во главе с академиком А.Д. Каприным посетили Сирийскую Республику и убедились в высочайшем профессионализме иностранных коллег, работающих в детской больнице и онкологическом центре Дамаска. Однако в результате военных действий, а также наложенных санкций сирийские специалисты не в состоянии оказывать высококвалифицированную медицинскую помощь на должном уровне. Поэтому они обратились к российским коллегам с просьбой помочь ребенку. А.Б. Рябов уверен, что это не единственный случай и сотрудничество с Сирийской Арабской Республикой продолжится. Сейчас в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разрабатывается программа международного сотрудничества. Ее первоочередная цель – облегчить процедуру консультаций и приезда иностранных пациентов в Россию, а также выезд российских специалистов в Сирийскую Арабскую Республику. Глава здравоохранения Сирии и министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова обсуждали совместные проекты, в частности помощь медикаментами и обмен специалистами. Российская сторона предлагала



Маленькая пациентка из Сирии после операции

помощь не только в лечении пациентов, но и методологическую помощь, помощь в обучении, стажировке специалистов, развитии телемедицины. В настоящее время подготовлен проект о проведении научной конференции в Дамаске. В посольство Сирии на рассмотрение представлен план научных мероприятий, которые намечено провести в клиниках республики. Основа для развития сирийско-российских отношений заложена, она имеет историю и позитивный опыт.

Лечение сирийского ребенка в России стало возможно благодаря содействию благотворительного фонда «Настенька», который полностью оплатил операцию и последующее лечение.

18 января девочка с тетей отбыла на родину, а через три месяца вернется в Россию для планового обследования. ☺

Метастатический колоректальный рак: профилактика, контроль и методы коррекции нежелательных явлений на фоне терапии регорафенибом

М.И. Секачева¹, Н.Н. Багмет², В.И. Алипов¹

Адрес для переписки: Марина Игоревна Секачева, sekach_rab@mail.ru

Мультикиназный ингибитор регорафениб достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при неэффективности противоопухолевой терапии на основе оксалиплатина и иринотекана, а также таргетной терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Однако максимального эффекта от терапии регорафенибом можно добиться, только учитывая профиль нежелательных явлений, возникающих при его использовании, а также проводя их своевременную диагностику и успешную профилактику. Нередко продолжительность терапии регорафенибом определяется не столько его эффективностью в отношении опухолевого процесса, сколько искусством и подготовленностью врача своевременно и рационально купировать побочные эффекты и поддерживать адекватный режим дозирования.

Ключевые слова: регорафениб, метастатический колоректальный рак, ладонно-подошвенный синдром, профиль токсичности

Анализ профиля токсичности

На сегодняшний день опубликовано свыше 40 работ, посвященных оценке не только эффективности регорафениба, но и профиля его токсичности. В самый крупный анализ безопасности включено 21 исследование [1]. Данные о безопасности, полученные в исследованиях III фазы, приведены в табл. 1 [2] и 2 [3].

Общая частота всех нежелательных явлений

Согласно результатам большинства исследований, частота побочных эффектов первой – четвертой

степени варьируется от 80 до 100% [2, 3, 4–6]. Исключение составляет ретроспективное исследование К. Корескова и соавт. [7], в котором общая частота нежелательных явлений была значительно ниже – 12%. Как показывает наш опыт наблюдения за 25 пациентами с метастатическим колоректальным раком, получавшими регорафениб, нежелательные явления имели место в 94% случаев. Однако необходимо отметить, что в регистрационных исследованиях в группе плацебо также фиксировалась схожая общая частота нежелательных явлений, поэтому данный показатель отра-

жает скорее исходные характеристики пациентов.

В исследованиях CORRECT [2] и CONCUR [3] у 54% пациентов, получавших регорафениб, зарегистрированы нежелательные явления третьей степени (14 и 15% пациентов в группах плацебо соответственно). В исследовании II фазы A.L.A. Wong и соавт. [8] побочные явления третьей степени наблюдались в 46% случаев. Исключение – исследование К. Корескова и соавт. [7], в котором токсичность третьей степени зафиксирована только у 3,4%. В целом во всех проспективных и ретроспективных исследованиях данный показатель варьировался от 24 до 60%. Нежелательные явления третьей-четвертой степени у российских пациентов отмечались в два раза реже, чем в исследовании CONSIGN (28 против 57%).

В исследовании эффективности и профиля токсичности при использовании на старте терапии сниженной дозы [9] эти данные представлены не были. Наиболее частыми побочными явлениями третьей степени были ладонно-подошвенный синдром и артериальная гипертензия. Наш опыт применения также подтверждает, что при использовании регорафениба на первый план выходят ладонно-подошвенный синдром и артериальная гипертензия. При оценке токсичности терапии любой степени тяжести чаще регистрировались ладонно-подошвенный синдром

(50%) и артериальная гипертензия (50%) (табл. 3).

Ладонно-подошвенный синдром

Частота развития ладонно-подошвенного синдрома всех степеней выраженности варьируется от 25 до 86%, но в большинстве исследований этот показатель $\geq 50\%$, что согласуется и с нашими данными. Ладонно-подошвенный синдром также лидирует в группе побочных явлений третьей степени. В двух исследованиях III фазы [2, 3] третья степень ладонно-подошвенного синдрома зафиксирована у 17 и 16% пациентов. В других исследованиях частота данного синдрома варьировалась от 0 до 38%, чаще в верхнем диапазоне этих колебаний.

По нашим наблюдениям, ладонно-подошвенный синдром на фоне применения регорафениба отличается ранним началом (в первые одну – три недели от начала терапии), очень быстрым прогрессированием (несмотря на ежедневный режим посещения врача, в ряде случаев за несколько дней выраженность синдрома достигает третьей степени), склонностью к выраженному кератозу с последующим формированием глубоких болезненных трещин. Особенно опасен для пациентов летний период, когда в условиях повышенной влажности усиливается трение на стопах. Крайне важно информировать больных о том, что при появлении первых признаков (болезненность, покраснение) следует обратиться к лечащему врачу для контроля и оценки развития нежелательного эффекта. Своевременная диагностика, до появления серьезных кожных дефектов, и снижение дозы препарата позволяют продолжать лечение и гарантируют достижение оптимального результата. Возникновение глубоких трещин требует приостановки терапии. Несколько несвоевременно диагностированных эпизодов способны полностью изменить ход лечения: продолжительность перерывов может превысить длительность приема препарата, что негативно отразится на эффективности лечения.

Таблица 1. Результаты исследования CORRECT: профиль безопасности препарата регорафениб

Нежелательное явление, %	Стиварга® (регорафениб) (100 мг) + поддерживающая терапия (n = 500)			Плацебо + поддерживающая терапия (n = 253)		
	все степени тяжести	3-я степень	4-я степень	все степени тяжести	3-я степень	4-я степень
Слабость	47	9	< 1	28	5	< 1
Ладонно-подошвенный синдром	47	17	0	8	< 1	0
Диарея	34	7	< 1	8	1	0
Анорексия	30	3	0	15	3	0
Изменение голоса	29	< 1	0	6	0	0
Повышение артериального давления	28	7	0	6	1	0
Воспаление слизистой оболочки рта	27	3	0	4	0	0
Сыпь/шелушение	26	6	0	4	0	0
Тошнота	14	< 1	0	11	0	0
Снижение веса	14	0	0	2	0	0
Лихорадка	10	1	0	3	0	0

Таблица 2. Результаты исследования CONCUR: профиль безопасности препарата регорафениб

Нежелательное явление, %	Стиварга® (регорафениб) (100 мг) + поддерживающая терапия (n = 136)			Плацебо + поддерживающая терапия (n = 68)		
	все степени тяжести	3-я степень	4-я степень	все степени тяжести	3-я степень	4-я степень
Ладонно-подошвенный синдром	74,3	16,2	–	5,9	0	–
Повышение уровня билирубина	48,5	7,4	4,4	20,6	4,4	0
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	31,6	8,1	0	17,6	1,5	0
Диарея	29,4	2,2	0	7,4	1,5	0
Дисфония/охриплость голоса	28,6	0,7	–	0	0	–
Повышение артериального давления	25,0	11,8	0	5,9	4,4	0
Слабость	22,1	2,9	–	10,3	1,5	–
Гипокалиемия	13,2	5,9	0	0	0	0
Гипофосфатемия	11,8	8,8	0	0	0	0
Макулопапулезная сыпь	11,8	4,4	–	1,5	0	0
Снижение уровня тромбоцитов	11,8	2,9	0,7	1,5	0	0
Снижение уровня лейкоцитов	10,3	2,2	0	0	0	0

Таблица 3. Сравнительный анализ спектра нежелательных явлений на фоне применения регорафениба

Нежелательное явление любой степени тяжести, %	CORRECT	Российская популяция (n = 25)
Утомляемость	47	25
Ладонно-подошвенный синдром	47	55
Диарея	34	10
Изменения голоса	29	10
Повышение артериального давления	28	50
Воспаление слизистой оболочки полости рта	27	13
Сыпь/шелушение	26	22
Лихорадка	10	25

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы регорафениба на фоне кожной токсичности

Степень кожной токсичности	Эпизод кожной токсичности	Коррекция дозы препарата Стиварга® (регорафениб)
Первая	Любой	Лечение препаратом продолжить в той же дозе и немедленно начать симптоматическую поддерживающую терапию
Вторая	Первый	Снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка) и немедленно начать поддерживающую терапию В отсутствие улучшения в течение семи дней приостановить терапию препаратом до достижения 0–1-й степени кожной токсичности Повторное увеличение дозы препарата – по рекомендации врача
	Второй или отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение семи дней	Приостановить терапию препаратом до достижения 0–1-й степени кожной токсичности При возобновлении терапии снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка) Повторное увеличение дозы препарата – по рекомендации врача
	Третий	Приостановить терапию препаратом до достижения 0–1-й степени кожной токсичности При возобновлении терапии снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка) Повторное увеличение дозы препарата – по рекомендации врача
	Четвертый	Терапию препаратом следует прекратить
Третья	Первый	Немедленно начать поддерживающую терапию Приостановить терапию препаратом минимум на семь дней до достижения 0–1-й степени кожной токсичности При возобновлении терапии снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка) Повторное увеличение дозы препарата – по рекомендации врача
	Второй	Немедленно начать поддерживающую терапию Приостановить терапию препаратом минимум на семь дней до достижения 0–1-й степени кожной токсичности При возобновлении терапии снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка)
	Третий	Терапию препаратом следует прекратить

Благодаря пероральному приему (четыре таблетки) можно легко корректировать дозу регорафениба, при необходимости снижая ее на 25 и 50% (табл. 4). В связи с этим основной акцент при ведении пациентов необходимо делать именно на диагностике и контроле побочных эффектов, особенно в первый месяц терапии.

Кожная токсичность

Различные поражения кожи нередки. Вероятность развития любого варианта кожной токсичности в исследовании CORRECT [2] составила 34%, в исследовании CONCUR [3] – 6,6%. Третья степень токсичности развивалась относительно редко (около 6% случаев). Начало терапии с редуцированной дозы не повлияло на развитие кожной

токсичности [9]. По нашему мнению, кожная токсичность проявлялась генерализованной папулезной сыпью, что требовало перерыва в терапии. Однако после купирования сыпи реинтродукция регорафениба не сопровождалась повторным возникновением сыпи. Это означает, что тактика перерыва в лечении с его дальнейшим продолжением в прежней дозе вполне оправдана.

Артериальная гипертензия

Частота артериальной гипертензии всех степеней выраженности в исследовании CORRECT составила 28%, в исследовании CONCUR – 23% [2, 3]. В других исследованиях на фоне применения регорафениба частота варьировалась от 11 до 47%. В исследованиях III фазы в группах

регорафениба артериальная гипертензия третьей степени отмечалась в 7,2 и 11% случаев. В нашей практике наиболее значимые эпизоды повышения артериального давления на фоне приема регорафениба возникали у относительно молодых пациентов, не имевших в анамнезе артериальной гипертензии и не получавших исходно гипотензивной терапии. Тем не менее во всех случаях удалось сохранить режим дозирования регорафениба за счет проведения стандартной гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов.

Диарея

В исследованиях CORRECT [2] и CONCUR [3] в группе регорафениба диарея любой степени фиксировалась у 34 и 18% пациентов соответственно. В других исследованиях частота диареи варьировалась от 3,1 до ≥30% [4–8]. Начало терапии с редуцированной дозы способствовало уменьшению частоты диареи с 27 до 5% [9]. Максимальная частота диареи третьей степени 7,2% зафиксирована в исследовании CORRECT [2]. Значимое уменьшение риска развития диареи при начале терапии с редуцированной дозы свидетельствует о дозозависимости данного побочного эффекта, что еще раз подтверждает необходимость своевременной диагностики и коррекции дозы.

Слабость

Слабость была частым побочным эффектом во всех исследованиях регорафениба. В исследовании CORRECT [2] слабость отмечали 48% пациентов, в исследовании CONCUR – 17% пациентов [3], слабость третьей степени – 9,6 и 2,9% больных соответственно.

В отличие от группы с полной дозой в группе с исходно редуцированной начальной дозой регорафениба [9] наблюдалось снижение на 15% частоты развития слабости.

В рандомизированном исследовании II фазы [10] оценивали влияние дексаметазона на развитие слабости и утомляемости у пациентов, при-

нимавших регорафениб. Существенной разницы между группами не установлено. Учитывая тяжесть общего состояния пациентов, которым показана терапия регорафенибом, на практике сложно дифференцировать слабость, обусловленную основным заболеванием, и слабость, связанную с приемом регорафениба. Пробная редукция дозы может стать своеобразным дифференциально-диагностическим тестом.

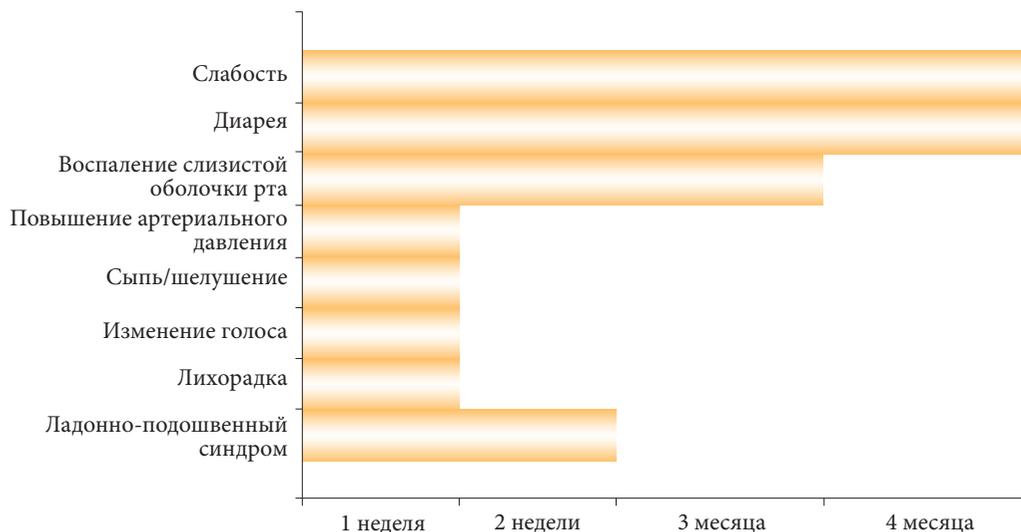
Гепатотоксичность

Гепатотоксичность, определяемая как повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) либо гипербилирубинемия, регистрировалась часто (АЛТ – 24–59%, АСТ – 24–81%, гипербилирубинемия – 1,1–59%) [1].

Во всех исследованиях зафиксирована примерно одинаковая частота развития гепатотоксичности третьей степени – от 6 [1] до 16%. Изменения других лабораторных показателей отмечались редко (до 15%).

Разработанные рекомендации по модификации дозы и прекращению терапии в случае развития гепатотоксичности позволяют снизить риск необратимого повреждения печени. В когорте пациентов, находившихся под наблюдением в Российском научном центре хирургии (РНЦХ) им. акад. Б.В. Петровского, значимое повышение концентрации общего билирубина во всех случаях становилось первым симптомом развития механической желтухи на фоне роста метастатических очагов в печени или лимфатических узлах в воротах печени. Таким образом, при повышении уровня билирубина в два-три раза следует проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости и через пять – семь дней – контрольное обследование.

В исследовании 2017 г. с участием 123 пациентов, принимавших регорафениб, ладонно-подошвенный синдром чаще регистрировался у больных, ответивших на лечение и в дальнейшем получивших свыше шести курсов терапии регорафенибом. В то же время у пациентов с менее продолжительным ответом на лечение регорафенибом (менее



Медиана времени до развития нежелательных явлений от начала приема регорафениба

шести циклов) чаще фиксировалась гипербилирубинемия. На наш взгляд, в такой ситуации гипербилирубинемия – один из ограничивающих факторов для продолжения терапии регорафенибом. Однако ладонно-подошвенный синдром вполне может служить предиктивным маркером длительного ответа на терапию [11].

Модификация дозы и прекращение терапии

На фоне терапии регорафенибом часто требуется коррекция дозы. Частота модификации дозы колеблется от 50 до 91%. Частота прерывания терапии из-за побочных эффектов составила 17% в исследовании CORRECT [2] и 14% в исследовании CONCUR [3].

В российской популяции пациентов, находившихся под наблюдением в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, отмена терапии (15 против 25%) и снижение дозы регорафениба (40 против 74%) из-за развившейся токсичности имели место почти в два раза реже, чем в исследовании CONSIGN [5].

Периодичность наблюдения

Практически все нежелательные явления возникают в течение первых четырех недель терапии (рисунок). Регулярный мониторинг, проводимый именно в эти сроки, позволяет, в частности, изменять дозу препарата, то есть своевременно

корректировать лечение, не прерывая его. На наш взгляд, регорафениб целесообразно назначать пациентам с сохранным общим статусом, поскольку в этом случае препарат лучше переносится и возможен его длительный прием.

С учетом стоимости лечения поиск маркеров, предсказывающих эффективность терапии регорафенибом, по-прежнему крайне актуален [12]. В связи с этим особый интерес представляет динамика онкомаркеров (РЭА (раковый эмбриональный антиген) и СА (cancer antigen, раковый антиген) 19-9) в ответ на терапию регорафенибом [13].

В исследовании доказано, что снижение концентрации СА 19-9 через 28 дней от начала лечения регорафенибом статистически достоверно является фактором прогноза ответа на лечение, что делает целесообразным применение наряду с визуализационными методами исследования мониторингирования уровня СА 19-9 для оценки и прогнозирования эффективности терапии.

Таким образом, именно непрерывность лечения в течение первого месяца может стать определяющим фактором будущего ответа.

Заключение

Последние десятилетия в лечении метастатического колоректального рака достигнуты определенные успехи благодаря более активному

применению хирургических методов с удалением метастатических очагов, внедрению новых, в том числе таргетных, препаратов. Однако полностью проблема лечения не решена. От врача по-прежнему

требуется внимание к деталям, мгновенное реагирование в случае развития побочных эффектов.

Регорафениб прочно занял свое место в ряду препаратов, применяемых для лечения метастатического

колоректального рака. Доказанная эффективность и поддающийся коррекции профиль токсичности позволяют широко использовать препарат у пациентов с таким заболеванием [14]. ☺

Литература

1. Røed Skårderud M., Polk A., Kjeldgaard Vistisen K. et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review // *Cancer Treat. Rev.* 2018. Vol. 62. P. 61–73.
2. Grothey A., van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9863. P. 303–312.
3. Li J., Qin S., Xu R. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 6. P. 619–629.
4. Van Cutsem E., Ciardiello F., Seitz J.-F. et al. LBA-05 results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26. Suppl. 4.
5. Zanwar S., Ostwal V., Gupta S. et al. Toxicity and early outcomes of regorafenib in multiply pre-treated metastatic colorectal adenocarcinoma-experience from a tertiary cancer centre in India // *Ann. Transl. Med.* 2016. Vol. 4. № 4. P. 74.
6. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B. et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program // *BMC Cancer.* 2016. Vol. 16. ID412.
7. Kopeckova K., Buchler T., Bortlicek Z. et al. Regorafenib in the real-life clinical practice: data from the Czech Registry // *Target. Oncol.* 2017. Vol. 12. № 1. P. 89–95.
8. Wong A.L.A., Sinha A., Gopinathan A. et al. Pharmacodynamic effects of regorafenib in metastatic colorectal carcinoma (mCRC) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Abstr. e14507.
9. Hasan T., Mamo A., Kavan T. et al. Canadian experience managing dose intensity of regorafenib in relation to safety and clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients // *J. Clin. Oncol.* 2016.
10. Секачева М.И., Багмет Н.Н. Применение регорафениба при метастатическом колоректальном раке в реальной клинической практике // *Современная онкология.* 2016. Т. 18. № 3. С. 43–47.
11. Miyamoto Y., Yuki S., Shimokawa M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of prophylactic dexamethasone (dex) therapy for fatigue and malaise due to regorafenib in patient (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): (KSCC1402/ HGCSG1402) // *J. Clin. Oncol.* 2016.
12. Martinelli E., Sforza V., Cardone C. et al. Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment // *ESMO Open.* 2017. Vol. 2. P. e000177.
13. Komori A., Taniguchi H., Hamauchi S. et al. Serum CA19-9 response is an early predictive marker of efficacy of regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer // *Oncology.* 2017.
14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стиварга № ЛП-003405 от 23.08.2017.

Metastatic Colorectal Cancer: Prevention, Control and Methods of Adverse Events Correction in the Case of Regorafenib Therapy

M.I. Sekacheva¹, N.N. Bagmet², V.I. Alipov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

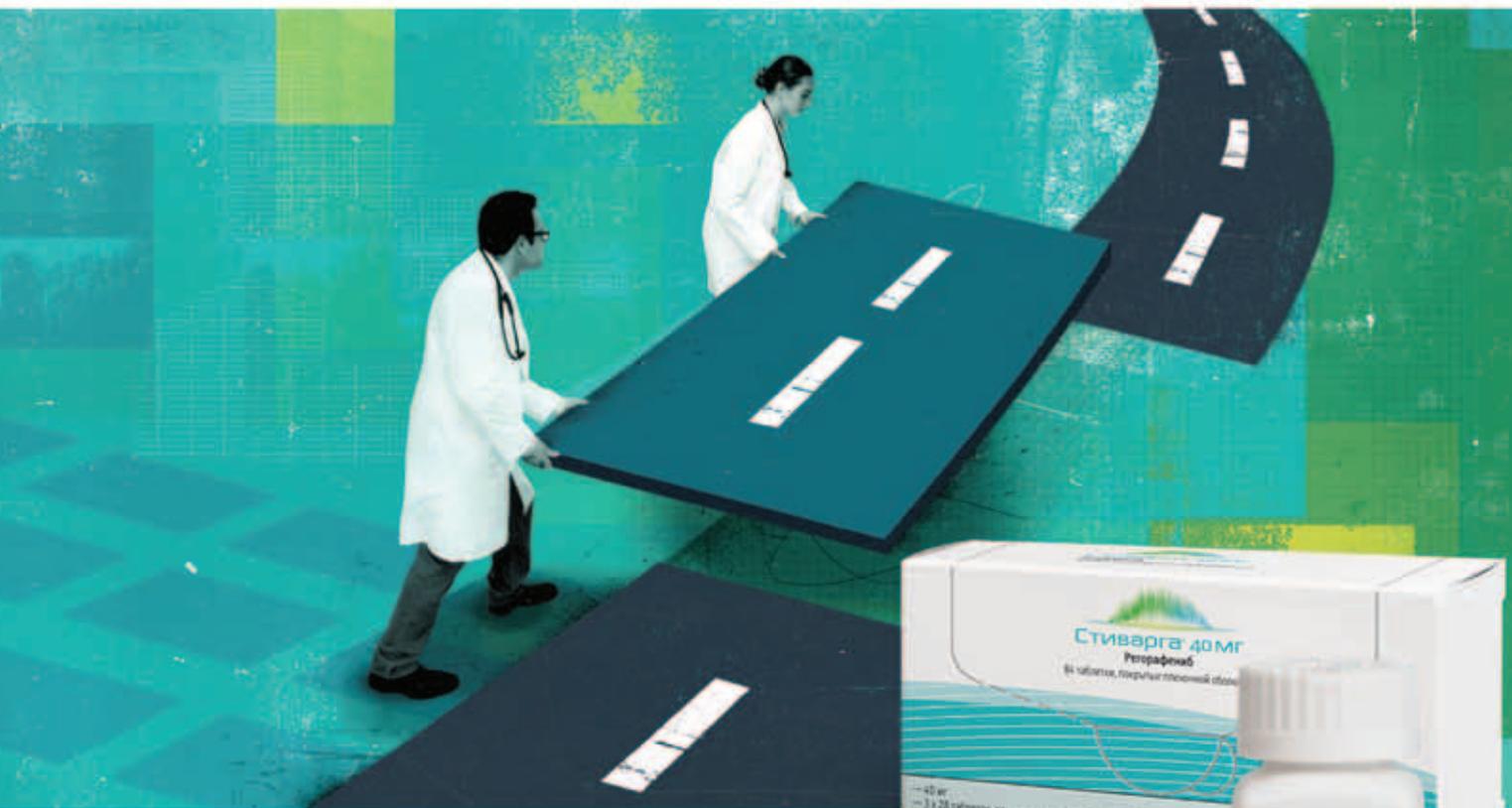
Contact person: Marina Igorevna Sekacheva, sekach_rab@mail.ru

Multikinase inhibitor regorafenib significantly improves progression-free survival and overall survival in the case of the ineffectiveness of anticancer therapy based on oxaliplatinum and irinotecan, as well as targeted therapy in patients with metastatic colorectal cancer. However, the maximum effect of therapy can be achieved only by taking into account the profile of undesirable phenomena appearing in the case of using of regorafenib, ensuring their timely diagnosis and successful prevention. Often, the duration of treatment with regorafenib is determined not so much by its effectiveness in relation to the tumor process, but by the skill and competency of the doctor to stop side timely rationally as well as to maintain an adequate dosing regimen.

Key words: regorafenib, metastatic colorectal cancer, palm-plantar syndrome, toxicity profile



Стиварга®
(регорафениб) таблетки



ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с МКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА®/STIVARGA®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб/Regorafenib.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); Неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность и период грудного вскармливания. Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью). Тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести, при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, алопеция, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, головная боль,

снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, повышение активности трансаминаз, тремор, мышечно-скелетная ригидность, протеинурия, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагнемия, гиперурикемия, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (MHO).

*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 23.08.2017. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 303–312.

МКРР – метастатический колоректальный рак.

Для специалистов здравоохранения.

Реклама

L.RU.MKT.01.2018.0721

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Телефон: +7 (495) 234 2000. www.pharma.bayer.ru



¹ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии

² Клиника «Уральская», г. Екатеринбург

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

⁴ Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер

Акральная лентигинозная меланома

Н.П. Малишевская¹, А.В. Соколова², Л.В. Демидов³, И.Н. Лаконова⁴

Адрес для переписки: Анна Викторовна Соколова, baden-ekb@yandex.ru

Доля акральной лентигинозной меланомы значительно варьируется в разных регионах мира. По нашим наблюдениям, акральная меланома встречается у 10,5% больных. Среди пациентов с акральной лентигинозной меланомой преобладают женщины (76%) среднего возраста (48,3 года). Опухоли чаще локализируются в области стоп (74%), из них 22% составляют подногтевые меланомы. В подавляющем большинстве случаев акральная меланома развивается *de novo*. Обычно ошибки в диагностике меланомы имеют место именно при акральных лентигинозных меланомах. При подногтевых локализациях меланомы частота врачебных ошибок достигает 25–60%. Систематический анализ причин позднего выявления меланомы кожи, в том числе ее акральных форм, клинических и тактических ошибок врачей неонкологического профиля, обсуждение подобных ошибок на совместных с онкологами междисциплинарных конференциях и заседаниях научно-практических обществ призваны способствовать формированию онкологической настороженности и более ранней диагностике злокачественных опухолей кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, эпидемиология акральной меланомы, акральная лентигинозная меланома, ошибки в диагностике меланомы

В 1976 г. R.J. Reed впервые описал акральную лентигинозную меланому и отметил ее более высокую распространенность среди чернокожих [1]. Доля акральной лентигинозной меланомы значительно варьируется в разных регионах мира, даже с учетом различий дизайна сбора информации в ряде последних исследований.

В крупном американском популяционном исследовании [2] установлено, что в структуре общей онкологической заболеваемости на долю акральной меланомы приходится 2–3%, пяти- и десятилетняя выжи-

ваемость достигает 80,3 и 67,5% соответственно (для сравнения: при меланоме в целом – 91,3 и 87,5% соответственно).

В структуре заболевших на территории центральной и северо-восточной частей Бразилии с 2000 по 2010 г. доля акральной лентигинозной меланомы составляла 10,6% [3].

По данным британских исследователей [4], встречаемость акральной лентигинозной меланомы не зависит от степени инсоляции, заболевание одинаково распространено среди представителей светлокожей и темнокожей субпопуляции.

Согласно результатам китайского исследования [5], среди пациентов, обратившихся в 2006–2010 гг. в Пекинский онкологический центр по поводу меланомы, 41,8% имели акральную лентигинозную меланому.

Данные о распространенности меланомы кожи согласуются с результатами других азиатских исследований [5–7], но отличаются по эндемичным районам, в которых на долю акральной лентигинозной меланомы приходится 2–3% [8, 9].

Показатель распространенности акральной лентигинозной меланомы в Турции (13,2%) превышает аналогичные показатели в западных странах [10].

По нашим наблюдениям [11], акральная меланома встречается у 10,5% больных. Среди них преобладают женщины (76%) среднего возраста (48,3 года). Опухоли чаще локализируются в области стоп (74%) (рис. 1–3), из них 22% составляют подногтевые меланомы (рис. 4), и в большинстве случаев развиваются *de novo* [4, 12, 13]. Чаще ошибки в диагностике меланомы имеют место именно при акральной лентигинозной меланоме, причем при подногтевых локализациях меланомы частота врачебных ошибок составляет 25–60% (рис. 4) [11, 14].

И.В. Селюжицкий и соавт. [14] в течение 15 лет наблюдали за 18 пациентами с подногтевой меланомой (2,5% всех больных меланомой кожи). Во всех случаях отмечалось поражение первого пальца кисти и стоп, последних в два раза чаще. При этом предшествующая механическая травма далеко не во всех случаях служила провоцирующим фактором разви-



Рис. 1. Больная К., 63 года: акральная меланома

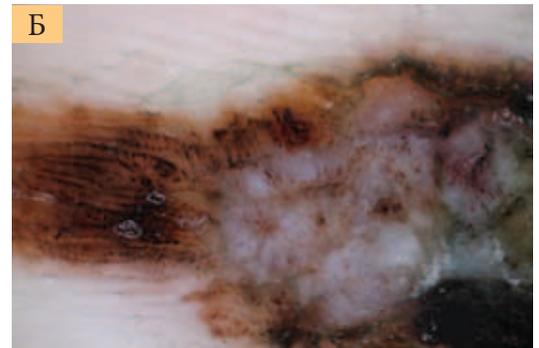


Рис. 2. Больная В., 58 лет: акральная меланома (клиническое (А) и дерматоскопическое (Б) изображение)

тия меланомы. Сроки от появления первых симптомов заболевания до госпитализации в онкологическое лечебное учреждение составили от двух месяцев до пяти лет, чаще один-два года. До госпитализации больные, находившиеся под наблюдением дерматовенерологов и хирургов, получали лечение в амбулаторных условиях, где кроме лечения по поводу предполагаемого микоза, паронихии, вросшего ногтя, панариция, подногтевой гематомы проводилась антимикробная или антимикотическая терапия. После безуспешной консервативной терапии у 14 больных была удалена ногтевая пластинка без последующего гистологического исследования тканей ногтевого ложа. При этом у троих пациентов эта операция была выполнена в педикюрном кабинете. В большинстве случаев больные были направлены к онкологу с запущенной клинической картиной, четверо из них по поводу увеличения регионарных лимфатических узлов. Подногтевая меланома на начальных этапах развития обычно проявляется подногтевым пятном темного цвета либо продольными полосами коричневого или темно-синего цвета. Далее по ходу полос на ногтевой пластинке появляются трещины с ее последующим разрушением вплоть до полного отторжения, быстрым ростом грануляций на ее месте, иногда грибовидной формы, синевато-черного цвета с инфильтрацией подлежащих и окружающих тканей (рис. 5). Наблюдается увеличение регионарных лимфоузлов.

Г.Т. Кудрявцева и соавт. [12] наблюдали за 13 пациентами с подногтевой меланомой. У десяти из

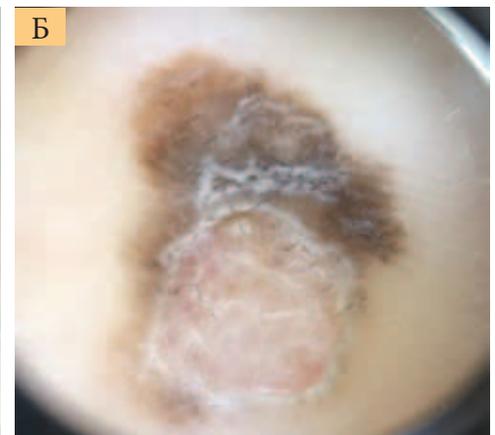


Рис. 3. Больная Р., 57 лет: беспигментная меланома на фоне невуса кожи стопы (клиническое (А) и дерматоскопическое (Б) изображение)



Рис. 4. Больная В., 61 год: акральная лентицинозная меланома (клиническое (А) и дерматоскопическое (Б) изображение)

них к началу лечения отмечалась развернутая стадия заболевания, в анамнезе – один-два ошибочных диагноза и ни одного морфологического исследования.

По мнению других авторов [15], подногтевые варианты в начальной стадии опухолевого процесса клини-

чески выглядят как меланонихия. Согласно полученным результатам, во всех случаях подногтевой меланомы имел место частичный или полный лизис ногтевого матрикса, в 76% – экзофитные, бугристые разрастания. В каждом втором случае поражения носили амеланотический характер.

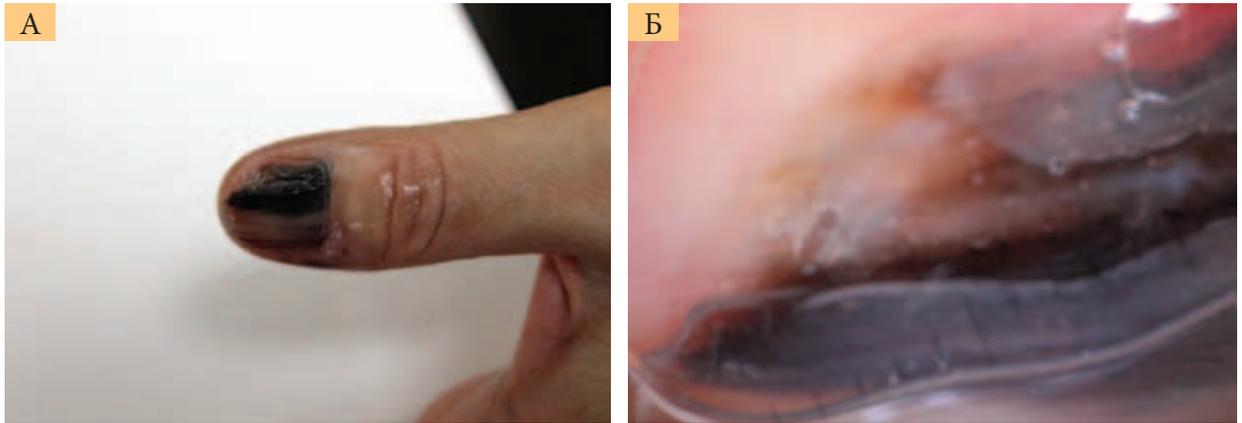


Рис. 5. Больная Ф., 62 года: подногтевая меланома (клиническое (А) и дерматоскопическое (Б) изображение)



Рис. 6. Больная Ж., 48 лет: ранняя акральная лентигинозная меланома кожи стопы, максимальный линейный размер – 4 мм, стадия IA (дерматоскопическое изображение)



Рис. 7. Больной П., 24 года: пиогенная гранулема (дольчатая гемангиома) – сосудистая гиперплазия

По данным Т.Н. Борисовой и Г.Т. Кудрявцевой [16], наблюдавших за 58 больными меланомой кожи акральных локализаций, период от момента ощутимого прогрессирования изменений до начала специфического лечения в среднем составил 2,5 года.

Около 70% больных получали лечение, назначенное дерматологами и хирургами, по поводу различных диагнозов (панариций, мозоль, подногтевая или субэпидермальная гематома, микоз). У восьми (14%) пациентов поражение носило амеланотический характер, что еще больше затрудняло клиническую диагностику. Практически у всех больных акральная лентигинозная меланома развивалась *de novo*, лишь у одного пациента на протяжении более чем 20 лет имела место меланонихия.

Послеоперационное гистологическое исследование показало наличие тонкой (менее 1 мм) меланомы только в пяти (9%) случаях – стадия IA. В 14% случаев наблюдалась стадия IB (рис. 6). У 50,6% больных меланома кожи диагностирована на стадии II, у 21% – на стадии III.

Причиной ошибок в диагностике акральной лентигинозной меланомы и последующей неадекватной тактики лечения может быть сочетание акральной лентигинозной меланомы с другими заболеваниями кожи в области стоп [11, 13]. Поэтому дерматологи, сосредоточиваясь на более привычной для них патологии кожи (очаговом гиперкератозе, микозе стоп, онихомикозе, хронической гиперкератотической экземе, кератодермии), не придают значения пигментным новообразованиям.

Нередко (до 25,0% случаев) на амбулаторных этапах диагностики акральной лентигинозной меланомы ошибочно принимают за пиогенную гранулему. Это доброкачественное сосудистое новообразование кожи,

обычно возникающее именно на акральных участках, после травмы на клинически неизменной коже в процессе эволюции может изменить свой типичный красновато-вишневый цвет и приобрести фиолетово-синий и даже темно-коричневый оттенок (рис. 7).

Кровоточивость новообразования, формирование на его поверхности геморрагических корок, присоединение вторичной инфекции и появление признаков воспаления объективно затрудняют визуальную дифференциальную диагностику. В отсутствие надежных дифференциально-диагностических клинических критериев единственно правильным тактическим решением врача, не владеющего методом дерматоскопии, является направление больного к дерматовенерологу для проведения дерматоскопического исследования, затем к онкологу в онкологическое учреждение, где в зависимости от конкретной клинической ситуации будет проведено дополнительное диагностическое обследование с целью верификации диагноза.

Систематический анализ причин позднего выявления меланомы кожи, в том числе ее акральных форм, клинических и тактических ошибок врачей неонкологического профиля, их обсуждение на совместных с онкологами междисциплинарных и/или научно-практических конференциях будут способствовать формированию онкологической настороженности и более ранней диагностике злокачественных опухолей кожи. ☹️



Литература

1. Reed R.J. New concepts in surgical pathology of the skin. New York: John Wiley & Sons, 1976. P. 89–90.
2. Bradford P.T., Goldstein A.M., McMaster M.L., Tucker M.A. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986–2005 // Arch. Dermatol. 2009. Vol. 145. № 4. P. 427–434.
3. Vilanova C.M., Lages R.B., Ribeiro S.M. et al. Epidemiological and histopathological profile of cutaneous melanoma at a center in northeastern Brazil from 2000 to 2010 // An. Bras. Dermatol. 2013. Vol. 88. № 4. P. 545–553.
4. Puig-Butillé J.A., Carrera C., Kumar R. et al. Distribution of MC1R variants among melanoma subtypes: p.R163Q is associated with lentigo maligna melanoma in a Mediterranean population // Br. J. Dermatol. 2013. Vol. 169. № 4. P. 804–811.
5. Ishihara K., Saida T., Yamamoto A., Japanese Skin Cancer Society Prognosis and Statistical Investigation Committee. Updated statistical data for malignant melanoma in Japan // Int. J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 6. № 3. P. 109–116.
6. Ishihara K., Saida T., Otsuka F., Yamazaki N., Prognosis and Statistical Investigation Committee of the Japanese Skin Cancer Society. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update // Int. J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 13. № 1. P. 33–41.
7. Chang J.W., Yeh K.Y., Wang C.H. et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases // Melanoma Res. 2004. Vol. 14. № 6. P. 537–541.
8. Cormier J.N., Xing Y., Ding M. et al. Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. № 17. P. 1907–1914.
9. Markovic S.N., Erickson L.A., Rao R.D. et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment // Mayo Clin. Proc. 2007. Vol. 82. № 4. P. 490–513.
10. Gamsizkan M., Yilmaz I., Buyukbabani N. et al. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014. Vol. 15. № 23. P. 10451–10456.
11. Кунгуров Н.В., Малишевская Н.П., Кохан М.М. и др. Ошибки в клинической диагностике злокачественных новообразований кожи. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган: Зауралье, 2010.
12. Кудрявцева Г.Т., Борисова Т.Н., Неборак Ю.Т., Курильчик А.А. Клинико-диагностические особенности акральной меланомы кожи и результаты комбинированного лечения // Российский онкологический журнал. 2006. № 1. С. 14–17.
13. Конопацкова О.М., Оркин В.Ф., Завьялов А.И. Акральная лентигинозная меланома кожи, сочетающаяся с микотической инфекцией стоп и ногтей // Журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 1996. № 1. С. 35–36.
14. Селюжицкий И.В., Анфилов С.В., Мурзо А.В. Ошибки в диагностике и лечении подногтевой меланомы // Российский онкологический журнал. 2004. № 4. С. 33–35.
15. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Минск: Беларусь, 2000.
16. Борисова Т.Н., Кудрявцева Г.Т. Акральная меланома кожи. Клиника, диагностические особенности и результаты лечения // Вестник дерматологии и венерологии. 2006. № 1. С. 43–45.

Acral Lentiginous Melanoma

N.P. Malishevskaya¹, A.V. Sokolova², L.V. Demidov³, I.N. Lakomova⁴

¹ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology

² 'Uralskaya' clinic, Yekaterinburg

³ N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology

⁴ Surgut Clinical Skin and Venereal Dispensary

Contact person: Anna Viktorovna Sokolova, baden-ekb@yandex.ru

The share of the acral lentiginous melanoma varies considerably in different regions of the world. According to our observations, acral melanoma occurs in 10.5% of patients. Among patients with acral lentiginous melanoma, women predominate (76%), middle-aged (48.3 years), tumors are more often localized in the region of the feet (74%), of which 22% are subungual melanomas. In the vast majority of cases, the acral melanoma develops de novo. The most common mistakes in the diagnosis of melanoma occur precisely with the acral lentiginous melanomas, and the frequency of medical errors ranges from 25 to 60% in subungual localizations of melanoma. A systematic analysis of the causes of late detection of SM, including its acral forms, clinical and tactical errors of non-cancer doctors, their discussion on joint with oncologists interdisciplinary medical conferences and meetings of scientific and practical societies, will contribute to the development of oncological alertness and earlier diagnosis of malignant skin tumors.

Key words: melanoma of the skin, epidemiology of the acral melanoma, acral lentiginous melanoma, errors in the diagnosis of melanoma

Онкология



¹ Онкологический диспансер № 3, г. Новороссийск

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург

Новый способ концентрирования клеточного материала экссудатов

М.Г. Леонов¹, В.И. Новик², С.А. Беляева¹, Я.Х.-Б. Ершова¹, Ж.П. Селифонова¹

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, novonko@yandex.ru

Цель – совершенствование способа концентрирования клеточного материала экссудатов серозных полостей для цитологического исследования.

Материал и методы. Методом седиментации с использованием капельной воронки при исследовании 28 образцов экссудатов (плевральных и абдоминальных), полученных от 24 больных раком яичников, определено оптимальное время накопления клеточных образцов в выпотных жидкостях. Проведено сравнение двух способов концентрирования клеточного материала экссудата – с использованием капельной воронки и с использованием цилиндра.

Результаты. При использовании капельной воронки для концентрирования клеточного материала экссудатов оптимальной признана экспозиция времени отстаивания 60 минут.

Заключение. Применение капельной воронки для концентрирования клеточного материала экссудатов оптимально. В исследуемых препаратах содержится достаточное количество клеточного материала для цитологического исследования, клеточные комплексы крупнее, чем при использовании цилиндра.

Ключевые слова: экссудат, злокачественные новообразования, рак яичников, цитологическая диагностика, способ седиментации

Введение

Основным методом диагностики злокачественных новообразований при наличии выпотов в серозных полостях является цитологическое исследование экссудатов. Однако диагностическая точность существующего традиционного цитологического исследования выпотных жидкостей не превышает 40–60%. Этого недостаточно для установления точного морфологического диагноза [1, 2]. Одной из причин низкой точности классического цитологического ме-

тода исследования выпотных жидкостей является низкое содержание в экссудатах опухолевых и мезотелиальных клеток [3].

Известен метод седиментации, который заключается в осаждении дисперсной фазы из дисперсионной среды под действием силы тяжести для концентрирования дисперсионной фазы [4]. Этот способ применяется в том числе для разделения дисперсионной системы. Несмотря на то что экссудат является дисперсионной системой, при проведении

цитологических исследований для концентрирования клеточного материала в выпотных жидкостях способ седиментации не используется.

Цель исследования – совершенствование способа концентрирования клеточного материала экссудатов серозных полостей для цитологического исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 24 больных раком яичников. После обследования методом лучевой диагностики (ультразвуковое сканирование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) абдоминальный экссудат выявлен у 16 пациенток, плевральный – у четырех, плевральный и абдоминальный – у четырех. Всем больным выполнена пункция серозных полостей. К экссудату, полученному с помощью лапароцентеза или пневмоцентеза, добавляли 5%-ный раствор цитрата натрия в соотношении 1:10 для предотвращения образования фибринового сгустка. При проведении пневмоцентеза для цитологического исследования собирали весь объем экссудата, а при выполнении лапароцентеза – три порции по 500 мл в начале, середине и конце пункции.

Три порции абдоминального экссудата, полученного после лапароцентеза, переливали в колбу и перемешивали. Затем экссудат (плевральный или абдоминальный), разделенный на пять равных частей, размещали в капельных воронках для отстаивания и концентрирования клеточного осадка



в придонной части выпотной жидкости (рис. 1). Оптимальное время накопления клеточных образцов в придонном слое эксудата определяли следующим образом. Первую порцию отстаивали 15 минут, вторую – 30, третью – 45, четвертую – 60, пятую – 90 минут.

По истечении времени экспозиции отстаивания эксудата обогащенный клеточными элементами придонный слой из капельной воронки сливали в пять-шесть центрифужных пробирок. Эксудат центрифугировали на аппарате Электрон ЦЛМН-Р10-01 (скорость вращения 2000 об/мин) в течение десяти минут и оценивали клеточность в каждом исследуемом образце. Для этого каплю клеточного осадка переносили на предметное стекло и определяли количество клеток (опухолевых и клеток мезотелия без учета клеточных элементов крови) в нативном препарате при 280-кратном увеличении (объектив $\times 40$, окуляр $\times 7$) в трех – пяти полях зрения. Из полученного сконцентрированного клеточного осадка готовили микропрепараты для цитологического исследования.

Сравнивали два способа концентрирования клеточного материала эксудата (с использованием капельной воронки и с использованием цилиндра). Было исследовано три образца асцитической жидкости, полученной у больных с цитологически верифицированным диагнозом «рак яичников». Перед началом накопления клеточного материала определяли клеточность образцов эксудатов. Затем эксудат распределяли по двум цилиндрам и двум капельным воронкам в равном объеме, отстаивали в течение 30 и 60 минут и определяли количество клеточных образцов и клеточных комплексов.

Через 15 минут отстаивания среднее количество клеток в 28 исследуемых образцах эксудатов составило 48 в поле зрения, через 30 минут – 59,7, через 45 минут – 75,4, через 60 минут – 103,5, через 90 минут – 107,8. На рисунке 2 представлена кривая осаждения клеточных образцов эксудатов в зависимости от времени их отстаивания.



Рис. 1. Отстаивание эксудата в капельной воронке

Количество клеточных образцов в эксудате при 60-минутном отстаивании в 1,7 раза (на 73,3%) больше, чем при 30-минутном. Дальнейшее пролонгирование времени экспозиции существенно не влияет на увеличение клеточных образцов в изучаемых эксудатах.

В настоящее время в клинической лабораторной практике используется способ концентрирования клеточного материала эксудата путем отстаивания в цилиндре с последующим забором обогащенного клеточными образцами придонного слоя выпотной жидкости, центрифугирования и приготовления цитологических препаратов из клеточного осадка.

Мы сравнили два способа концентрирования клеточного материала в выпотных жидкостях для получения цитологических препаратов: с использованием капельной

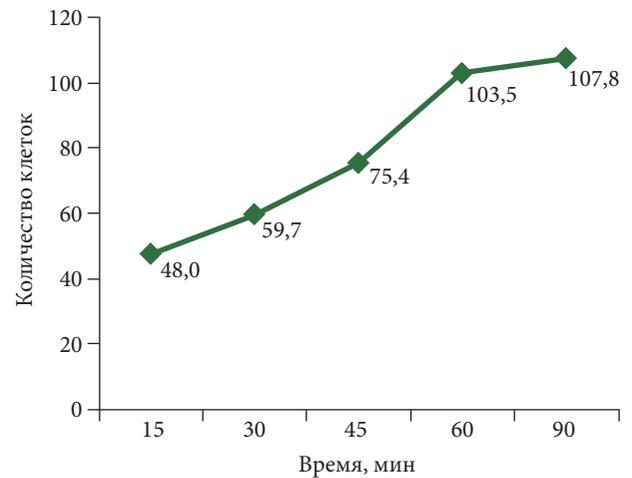


Рис. 2. Количество клеточных образцов в эксудате в зависимости от экспозиции времени отстаивания

воронки и приготовления цитологических препаратов из обогащенного клеточными образцами придонного слоя эксудата путем его отстаивания в цилиндре (таблица).

Как видно из таблицы, среднее количество клеточных образцов в асцитической жидкости сразу после ее получения – 12,3 в поле зрения, клеточных комплексов – 1,7. После отстаивания выпотной жидкости через 30 минут среднее количество клеточных образцов в цилиндре составило 17,3 в поле зрения, клеточных комплексов – 2,3, в капельной воронке – 27,3 и 3,7 соответственно. Через 60 минут отстаивания эксудата эти показатели составили 60,4, 3,79 и 7 соответственно.

При сравнении двух способов концентрирования клеточного материала эксудата с традиционным цитологическим методом количество клеточных образцов через 30 минут

Количество клеточных образцов в асцитической жидкости, полученных из капельной воронки и цилиндра, в зависимости от экспозиции времени отстаивания

Количество клеток/комплексов после получения асцитической жидкости	Количество клеток/комплексов через 30 минут		Количество клеток/комплексов через 60 минут	
	цилиндр	капельная воронка	цилиндр	капельная воронка
10/1	15/3	20/5	60/8	125/10
18/2	20/1	30/2	28/3	50/6
9/2	17/2	32/4	20/2	62/5
<i>Среднее количество клеток/комплексов</i>				
12,3/1,7	17,3/2,3	27,3/3,7	60/4,3	79/7

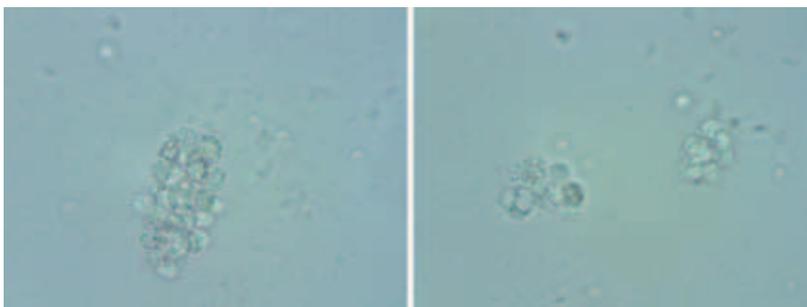


Рис. 3. Нативный микропрепарат. Клеточный осадок, полученный из обогащенного придонного слоя асцитической жидкости (цилиндр). Время экспозиции отстаивания 60 минут (40-кратное увеличение)

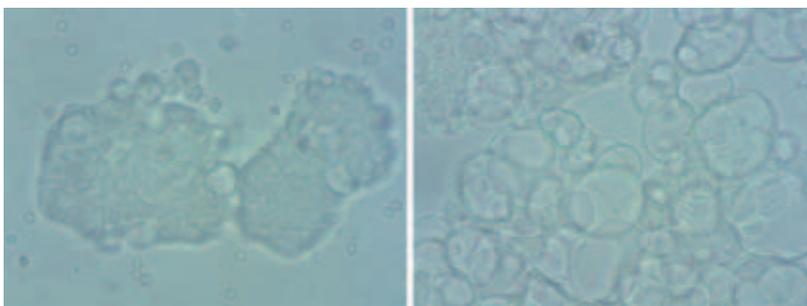


Рис. 4. Нативный микропрепарат. Клеточный осадок, полученный из обогащенного придонного слоя асцитической жидкости (капельная воронка). Время экспозиции отстаивания 60 минут (40-кратное увеличение)

отстаивания биологической жидкости в цилиндре увеличивается на 40%, в капельной воронке – на 121%, а через 60 минут – в 3,9 и 5,4 раза соответственно. Необходимо также отметить важную закономерность: при отстаивании экссудата в капельной воронке увеличивается не только количество клеточных образцов и клеточных комплексов, но и количество клеточных элементов в клеточных комплексах по сравнению с образцами, полученными из обогащенного придонного слоя выпотной жидкости в цилиндре (рис. 3 и 4).

Закключение

Использование капельной воронки для концентрирования клеточного материала экссудатов при 60-минутном отстаивании оптимально для получения качественных микропрепаратов, содержащих достаточное количество клеточного материала для цитологического исследования. В отличие от цилиндра капельная воронка позволяет получить более крупные клеточные комплексы. ☺

Литература

1. Питательная среда накопления образца клеток для последующего цитологического и/или иммуноцитохимического анализа. Патент РФ № 2246110. Опубликовано 10.02.2005.
2. Савостикова М.В. Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование в цитологической
3. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. и др. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. М. – Тверь: Триада, 2006.
4. Балезин С.А., Ерофеев Б.В., Подобаев Н.И. Основы физической и коллоидной химии. М.: Просвещение, 1975.

The New Method for Concentration of Cellular Material of Exudates

M.G. Leonov¹, V.I. Novik², S.A. Belyaeva¹, Ya.H.-B. Yershova¹, Zh.P. Selifonova¹

¹ Oncology Centre № 3, Novorossiysk

² N.N. Petrov National Medical Oncology Centre, Saint-Petersburg

Contact person: Mikhail Genrikhovich Leonov, novonko@yandex.ru

Aim – the improvement of method for concentration of cellular material of exudates of serous cavity for cytological research.
Material and methods. The optimum time of settling exposition was determined on the basis of the analysis sedimentation method with using drop funnel in research of 28 exudates (pleural and abdominal) from 24 patients. We compared two methods for concentration of cellular material of exudates: with using a drop funnel and with using cylinder.

Results. The optimum time of settling exposition is 60 min. with using a drop funnel for concentration of cellular material of exudates.

Conclusion. A drop funnel for concentration of cellular material of exudates is optimum. There are enough cellular material for cytological research in the stuff. Cell's complexes are larger with using a drop funnel.

Key words: exudate, malignant tumors, ovarian cancer, cytological diagnostics, sedimentation method

X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н.Трапезникова

23-25 апреля 2018 года

Россия, Сочи, Меркюр Сочи Центр



АДИОР

Соорганизаторы съезда

- Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии
- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина
- Ассоциация онкологов России

Президент съезда

Давыдов Михаил Иванович

Президент Ассоциации директоров центров и институтов онкологии рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии, академик РАН, профессор

Председатель организационного комитета съезда

Тюляндин Сергей Алексеевич

Исполнительный директор Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Основные научные направления съезда

I. Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации: доклады и постерные сессии

1. Рак пищевода
2. Морфологическая диагностика и молекулярно-генетические исследования в онкологии
3. Экспериментальная и фундаментальная онкология
4. Опухоли печени и поджелудочной железы
5. Меланома и опухоли кожи
6. Рак молочной железы
7. Опухоли головы и шеи
8. Онкоурология
9. Рак желудка
10. Онкогинекология
11. Опухоли костей и мягких тканей
12. Рак легкого
13. Колоректальный рак
14. Гемобласты и лимфопролиферативные заболевания
15. Нейроонкология
16. Лучевая диагностика
17. Лучевая терапия
18. Эндоскопия в онкологии

II. Организационные вопросы в онкологии

19. Поддерживающая терапия и паллиативная помощь
20. Лекарственное обеспечение
21. Скрининг
22. Финансирование и социальное страхование в онкологии
23. Канцер-регистры
24. Образование и подготовка кадров в онкологии

III. Успехи противораковой борьбы в странах СНГ за 20 лет

Регистрация участников

Предварительная регистрация для участия в съезде осуществляется на сайте www.cisoncology2018.org

Размеры регистрационного взноса:

Назначение платежа	Ранняя регистрация до 15.03.18	Поздняя регистрация до 15.04.18	Регистрация на месте 23-25.04.18
Регистрационный взнос*	1200 руб.	1800 руб.	3000 руб.
Приглашение на торжественный ужин** 23.04.18	1800 руб.	1800 руб.	2400 руб.

* От регистрационного взноса освобождаются:

- молодые ученые;
- командированные сотрудники учреждений, подведомственных Минздраву России;
- льготой в размере 50% могут воспользоваться члены национальных ассоциаций онкологов и радиологов, являющихся членами АДИОР.

Данные льготы применимы только при ранней регистрации и при загрузке отсканированных копий документов, подтверждающих право на льготу.

** Посещение торжественного ужина осуществляется по приглашениям.

Тезисы

Подача тезисов осуществляется через веб-сайт www.cisoncology2018.org и доступна только для зарегистрированных пользователей. Срок подачи тезисов до 15 февраля 2018 г. Возможна подача тезисов для участия с устным докладом, постерным докладом и/или для публикации в сборнике тезисов съезда. Подробные правила подачи тезисов вы можете найти на сайте www.cisoncology2018.org и в личном кабинете зарегистрированного пользователя.

Конкурс молодых ученых

На конкурс выдвигаются работы, вносящие вклад в развитие онкологии, выполненные научными сотрудниками, исследователями, врачами-онкологами, аспирантами, ординаторами и студентами в возрасте до 35 лет на момент подачи работы на конкурс.

Работа представляется на конкурс в электронном виде через веб-сайт www.cisoncology2018.org в разделе «Конкурс молодых ученых». Научные работы, выдвигаемые на конкурс молодых ученых, принимаются до 15 февраля 2018 г.

Консультации по вопросам регистрации участников, подачи тезисов и участия в конкурсе молодых ученых:

Рябыкина Кристина

Тел.: +7495 660-60-04

E-mail: oncology@mm-agency.ru

Размещение в гостинице

Информация о гостиницах города Сочи будет размещена на сайте съезда www.cisoncology2018.org

Ассоциация директоров
центров и институтов онкологии
и рентгенодиагностики
стран СНГ и Евразии



АДИОР

ООО «Медицинское
маркетинговое
агентство»



Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency



¹ Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр „Фундаментальные основы биотехнологии“ Российской академии наук»

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Микросферы на основе полиоксибутирата как перспективные системы для адресной доставки дексаметазона

Е.В. Филатова¹, А.П. Бонарцев^{1,2}, Г.А. Бонарцева¹

Адрес для переписки: Елена Викторовна Филатова, 7887elena@mail.ru

Получены микросферы на основе поли-3-оксибутирата (ПОБ) с включением в полимерную матрицу лекарственного вещества (ЛВ) дексаметазона. Изучены морфология, кинетика высвобождения ЛВ из микросфер. Полученные данные о кинетике высвобождения ЛВ свидетельствуют о том, что пролонгированное высвобождение происходит за счет диффузии ЛВ из полимерной матрицы на начальном этапе и гидролитической деградации полимера на более поздних этапах. Длительный пролонгирующий эффект высвобождения из полимерной матрицы наблюдался в течение 28 дней. Изучаемая система может служить основой для создания новых пролонгированных лекарственных форм дексаметазона, используемых при заболеваниях, требующих адресной доставки ЛВ. Малотоксичные микросферы на основе ПОБ с контролируемым высвобождением дексаметазона позволяют повысить эффективность действия ЛВ и уменьшить дозу препарата.

Ключевые слова: поли-3-оксибутират, пролонгированное высвобождение, биосовместимость, биodeградация

Введение

В настоящее время крайне актуальна разработка пролонгированных лекарственных средств на основе биосовместимых полимеров. Одним из них является полимер природного происхождения поли-3-оксибутират (ПОБ). В Институте биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук разработан способ его получения микробиологическим путем. Благодаря уникальным свойствам

ПОБ может использоваться для инкапсулирования лекарственных веществ. Биоразлагаемый и биологически совместимый с организмом ПОБ обладает рядом физико-химических свойств, необходимых для создания полимерной матрицы при включении в нее микро- и макромолекул.

Дексаметазон – фторированный гомолог гидрокортизона, гормона, вырабатываемого корой надпочечников. Характеризуется им-

мунодепрессивными свойствами, используется как в гормональной, так и в химиотерапии. Представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде (25 °С) – 10 мг/100 мл, ацетоне, этаноле, хлороформе. Молекулярная масса 392,47. Брутто-формула $C_{22}H_{29}FO_5$. Структурная формула дексаметазона приведена на рис. 1.

Дексаметазон взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, регулирует обмен натрия, калия, водный баланс и гомеостаз глюкозы. Стимулирует выработку ферментных белков в печени, действует на синтез медиаторов воспаления и аллергии, угнетает их образование. Дексаметазон тормозит высвобождение интерлейкинов 1 и 2, а также интерферона гамма из лимфоцитов и макрофагов, что обуславливает противовоспалительное, противоаллергическое, противошоковое и иммунодепрессивное действие. Дексаметазон применяется при системных заболеваниях соединительных тканей, острых и хронических воспалительных заболеваниях, а также онкологических заболеваниях, таких как лимфома, лейкоз, лимфолейкоз.

Дексаметазон также подавляет высвобождение гипофизом аденокортикотропного гормона, угнетает



ет секрецию тиреотропного и фолликулостимулирующего гормонов. Снижает количество лимфоцитов и эозинофилов, увеличивает количество эритроцитов. В клетке взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами и образует комплекс, проникающий в ядро и стимулирующий синтез матричной рибонуклеиновой кислоты, которая индуцирует образование белка липокартина. Липокартин угнетает фосфолипазу A2, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и синтез лейкотриенов, сопровождающих воспалительный и аллергический процессы.

Выраженность и частота развития побочных эффектов зависят от дозы и длительности применения. Обычно имеют место повышение артериального давления, снижение толерантности к глюкозе, манифестация сахарного диабета («стероидный» сахарный диабет), ожирение гипофизарного типа, задержка полового развития у детей, «стероидная» язва желудка, тошнота, рвота, панкреатит, перфорация желудочно-кишечного тракта, аритмия, брадикардия, тромбоз. У пациентов с инфарктом миокарда могут отмечаться распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани. Со стороны нервной системы – дезориентация, эйфория, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, паранойя, бессонница, судороги. Наблюдаются повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва, склонность к развитию вторичных инфекций глаз. Со стороны обмена веществ – повышенное выведение Ca^{2+} , гипокальциемия, гипокалиемия, задержка жидкости и Na^+ , миалгия, слабость и утомляемость, атрофия мышечной массы, замедленное заживление ран, атрофия кожи, «стероидные» угри, пиодермии. Возможны развитие и обострение инфекций. При ежедневном применении после пяти месяцев лечения развивается атрофия коры надпочечников. При внезапной отмене возникает синдром отмены

глюкокортикостероидов – снижение аппетита, тошнота, заторможенность, генерализованные мышечно-скелетные боли, астения. Фармацевтически могут образовываться нерастворимые соединения с другими лекарственными средствами.

Новые технологии современной медицины, в частности создание пролонгированных форм дексаметазона, призваны снижать системные побочные явления. В настоящее время дексаметазон считается широко применяемым лекарственным средством как в гормональной терапии системных заболеваний, так и в химиотерапии онкологических заболеваний. В связи с этим приоритетным направлением является создание полимерных микросфер на основе лекарственного вещества (ЛВ) дексаметазона.

В качестве матрицы для создания микросфер перспективным представляется биоразлагаемый полимер ПОб. Полимерная матрица микросфер включает ЛВ, которые медленно высвобождаются в течение длительного периода. ЛВ заключается в матрицу полимера, которая позволяет проникать препарату через поры, сформированные во время уплотнения сферы. Полимерный матрикс обеспечивает защиту ЛВ и позволяет молекулам ЛВ в сохранности достигать локального участка воздействия. Неоспоримым преимуществом является то, что многократная доза химиотерапевтического ЛВ может быть введена с помощью одной-единственной инъекции.

Микросферы с дексаметазоном могут вводиться перорально и инъекционно. Дозой высвобождения дексаметазона можно управлять за счет варьирования молекулярным составом полимера и его молекулярной массой. Так, регулирование числа гидрофильных и гидрофобных областей в молекулярной цепи полимера за счет введения сополимеров позволяет управлять высвобождением дексаметазона. Однако из-за большого количества гидрофильных областей не исключен начальный

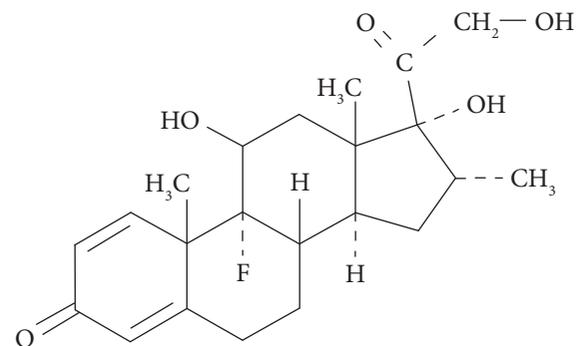


Рис. 1. Структурная формула дексаметазона

взрывной эффект с высвобождением существенной части химиотерапевтического лекарства. В этом случае процесс длительного высвобождения препарата невозможен. Следствием взрывного эффекта может стать увеличение токсичности препарата [1].

Размер микросфер также относится к детерминирующему фактору высвобождаемой дозы препарата. Из крупных сфер инкапсулированное ЛВ высвобождается медленнее, чем из более мелких микросфер. Доза высвобождения ЛВ уменьшается с увеличением диаметра сферы. Изменяя размер микросфер, можно достигать желаемой дозы высвобождения. Кроме того, высвобождением ЛВ можно управлять, смешивая микросферы разного размера [2].

Другим параметром, влияющим на скорость высвобождения, является молекулярная масса полимера. Низкомолекулярные полимеры образуют пористые микросферы, что обеспечивает быстрое высвобождение препарата. Микросферы из высокомолекулярного полимера более плотные. Как следствие – более медленное высвобождение. Желательную терапевтическую дозу высвобождения можно моделировать, комбинируя эти две фракции.

Таким образом, можно создавать системы контролируемого высвобождения на основе микросфер, которые способны уменьшать колебания концентрации ЛВ в крови по сравнению с традиционным препаратом. Микрокапсулированная форма дозирования хи-



миопрепарата требует меньшей кратности введения, обеспечивает устойчивый профиль высвобождения и приводит к снижению уровня токсичности и негативных воздействий.

Химиотерапевтические лекарственные системы с контролируемым высвобождением должны отвечать определенным требованиям, а именно быть биосовместимыми и биобезопасными для организма. Время деградации полимерных микросфер колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев и определяется кристаллическостью, молекулярной массой и гидрофобностью полимера. Изменяя эти физические свойства, можно влиять на степень доступа воды к эфирным группам, а значит, управлять скоростью деградации.

Лекарственные системы с контролируемым высвобождением характеризуются определенным видом математической зависимости количества высвободившегося ЛВ от параметров, влияющих на процесс высвобождения ЛВ. Кинетика высвобождения инкапсулированного химиотерапевтического ЛВ включает три стадии: первая – взрывной эффект (берст-эффект) – высвобождение с высокой скоростью, вторая – относительно медленное равномерное высвобождение, третья – полное высвобождение ЛВ.

Существует два основных механизма, посредством которых ЛВ

высвобождается из биополимерных систем, – диффузия и деградация. Диффузия осуществляется через поры полимера, а также между цепями полимера. Первая стадия высвобождения (взрывной эффект) реализуется за счет диффузионного механизма [3], вторая – за счет двух механизмов, находящихся в равновесии: диффузии и деградации полимера, при которой уменьшается его молекулярная масса и, как следствие, повышается мобильность диффундирующего через полимер ЛВ. Деградация большинства биоразлагаемых полимеров осуществляется за счет гидролиза в объеме полимера и за счет неспецифической ферментативной биодеструкции. На поздних этапах высвобождения деградация играет решающую роль, поскольку ЛВ с относительно равномерной скоростью высвобождается из биополимерной системы благодаря деструкции полимера. Третья стадия высвобождения происходит за счет быстрой деградации полимера, утратившего механическую стабильность, и выхода оставшегося ЛВ [4–6].

Цель

Целью данной работы была оценка свойств пролонгированных лекарственных форм дексаметазона, что предполагало создание биополимерных микросфер на основе ПОб, содержащих ЛВ дексаметазон, изучение их структуры с помощью световой и электронной микроскопии, а также исследование кинетики высвобождения ЛВ из полученных микросфер.

Материал и методы

В качестве систем адресной доставки нами были синтезированы микросферы на основе ПОб с включением дексаметазона в полимерную матрицу. ПОб обладает уникальными свойствами, позволяющими использовать его для инкапсулирования ЛВ, поскольку сам по себе абсолютно нетоксичен для организма, биосовместим и биоразлагаем. Перед другими полимерами имеет ряд преимуществ.

Речь идет о более низкой скорости биодеструкции по сравнению с полилактидами и полигликолидами, продолжительной функции депонирования, отсутствии резкого увеличения концентрации 3-оксимасляной кислоты в окружающих тканях при биодеструкции [7, 8]. Отметим, что при деградации полилактидов и полигликолидов происходит массовое высвобождение гликолевой и молочной кислот, что вызывает снижение уровня pH и закисление окружающих тканей [9, 10]. Для получения микросфер из ПОб с инкапсулированным ЛВ применяли метод одноэтапного эмульгирования [11]. Этим методом были получены микросферы с включением дексаметазона. Для этого дексаметазон и ПОб (молекулярная масса от 220 до 280 кДа) в соотношении 1:4 растворяли в хлороформе (4 мл) и постепенно добавляли к 250 мл 1,2%-ного водного раствора поливинилового спирта (ПВС). Перемешивание производили в течение двух часов при помощи механической верхнеприводной мешалки RZR 2021 (Heidolph, Германия) при скорости 600–2000 об/мин. После полного испарения органического растворителя наиболее однородные по размеру фракции микросфер получали фильтрованием через текстильные фильтры. Далее микросферы отделяли от ПВС центрифугированием (шесть минут при скорости 4400 об/мин) на центрифуге 5702 R (Eppendorf, Германия), затем три раза промывали водой для полного удаления эмульгатора и ЛВ на поверхности сфер. После этого микросферы сушили в термостате при температуре 37 °С и растирали полученный порошок в ступке. Процент включения ЛВ в микросферах определяли спектрофотометрически (по максимуму поглощения: 242 нм для дексаметазона при сравнении с контрольным раствором ПОб и ЛВ в хлороформе). Средний диаметр и стандартное отклонение полученных партий микросфер оценивали по микрофотографиям.

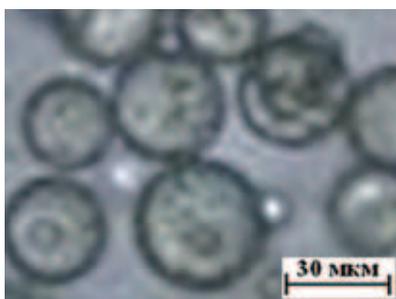


Рис. 2. Световая микроскопия: биополимерные микросферы с инкапсулированным дексаметазоном на основе ПОб (средний размер микросфер $39,6 \pm 9,3$ мкм, массовая доля включенного ЛВ $9,8 \pm 3,0\%$)

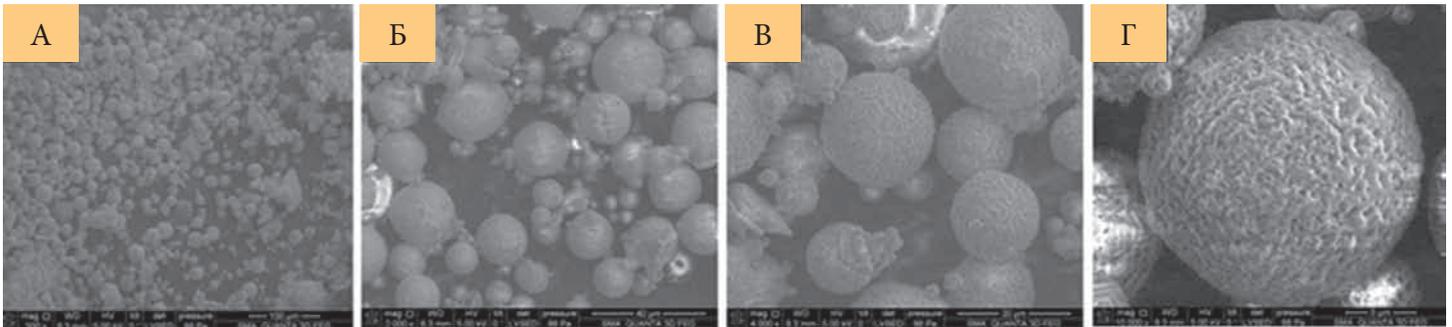


Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия (А – 500-кратное увеличение, Б – 2000-кратное, В – 4000-кратное, Г – 10 000-кратное): биополимерные микросферы с инкапсулированным дексаметазоном на основе ПОБ (средний размер микросфер $39,6 \pm 9,3$ мкм, массовая доля включенного ЛВ $9,8 \pm 3,0\%$)

В целях исследования высвобождения дексаметазона из микросфер был применен метод его высвобождения *in vitro* в течение 28 дней. Контролируемое высвобождение дексаметазона из микросфер проводили при температуре 37°C в термостате ТС-1/20 (Россия) в 4 мл $0,025$ М калий-фосфатного буфера ($\text{pH}=7,4$) с небольшим добавлением эмульгатора ($0,05\%$ Triton X-100 по объему) при перемешивании в пробирках на шейкере со скоростью 300 об/мин. При исследовании кинетики высвобождения дексаметазона через заданные интервалы времени (через один-два часа в течение первых суток, потом через одни-двое суток) микросферы отделяли от буфера центрифугированием при скорости 14 000 об/мин на центрифуге 5702 R и добавляли 4 мл свежего буфера. Содержание ЛВ в опытном растворе определяли спектрофотометрически (контроль $0,025$ М калий-фосфатный буфер, $\text{pH}=7,2$). Остаточное содержание дексаметазона в микросферах оценивали, растворяя их в хлороформе, с последующим определением концентрации в растворе спектрофотометрически, сравнивая с контрольными растворами известной концентрации.

Результаты и обсуждение

Были получены микросферы с массовой долей дексаметазона в полимере $9,8 \pm 3,0\%$ и средним диаметром $39,6 \pm 9,3$ мкм. Фотография этих микросфер сделана с помощью светового микроскопа (рис. 2).

Для более детального изучения свойств микрочастиц и структуры их поверхности использовалась электронная сканирующая микроскопия. На микрофотографиях, сделанных с помощью сканирующей электронной микроскопии, видна более полная структура микросфер с включением дексаметазона. При большем увеличении можно увидеть шероховатую поверхность сфер с отчетливо различимыми тяжами полимера (рис. 3).

На рис. 4 представлен кинетический профиль высвобождения дексаметазона в $0,025$ М фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$) при температуре 37°C . Как видим, за первые двое суток высвобождается 70% включенного дексаметазона. Это так называемый берст-эффект. В течение последующих 28 дней высвобождение становится равномерным и постоянным. Таким

образом, первая фаза выброса дексаметазона из полимерной матрицы характеризуется взрывным эффектом, который скорее всего объясняется слабым гидрофобным взаимодействием между полимером и дексаметазоном. Высвобождение происходит по диффузионному механизму, что согласуется с данными литературы. В частности, показано, что полимерные системы с включением различных биологически активных веществ характеризуются диффузионным механизмом высвобождения, при котором ЛВ перемещается за счет диффузии к краю полимерного изделия и затем поступает во внешнюю среду [12]. Следующий этап высвобождения характеризуется степенной функцией. На поздних этапах высвобождение становится постоянным и характеризуется линейной функцией.

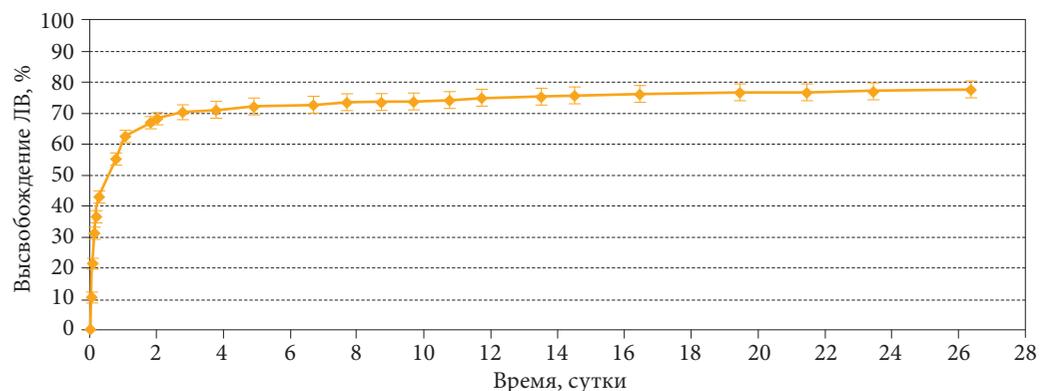


Рис. 4. Кинетика высвобождения дексаметазона из микросфер на основе ПОБ ($0,025$ М фосфатный буфер $\text{pH}=7,4$, температура 37°C , средний размер микросфер $39,6 \pm 9,3$ мкм, массовая доля включенного ЛВ $9,8 \pm 3,0\%$)

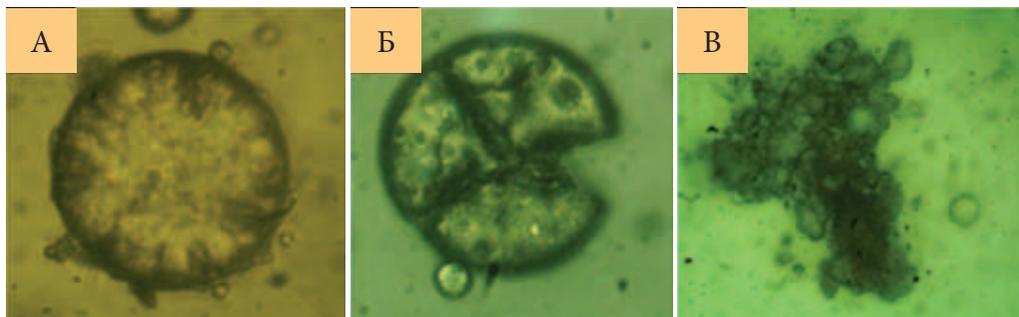


Рис. 5. Гидролитическая деградация микросфер с дексаметазоном в 0,025 М фосфатном буфере: А – 10 суток, Б – 30 суток, В – 90 суток (рН=7,4, температура 37 °С, средний размер микросфер $39,6 \pm 9,3$ мкм, массовая доля включенного ЛВ $9,8 \pm 3,0\%$)

Если на первой стадии высвобождения дексаметазона из микросфер преобладают диффузионные процессы между водным буфером и ЛВ, то на более поздних этапах диффузия уступает место гидролитической деградации полимерной основы, что и объясняет линейность скорости высвобождения дексаметазона. Скорость деградации полимерной матрицы описана в работах А.Л. Iordanskii и соавт. [13] и R.T. Liggins и соавт. [14]. Установлено, что процесс диффузии и разрыхления структуры ПОБ связан с наличием концевых групп у ПОБ. Концевые группы ПОБ, являясь функциональными группами, мешают образованию совершенной структуры биополимера. В то же время они взаимодействуют с мобильными молекулами ЛВ и замедляют их диффузию.

На основании анализа кинетики высвобождения дексаметазона можно предположить, что на профиль высвобождения ЛВ влияют водородные связи функциональных групп ЛВ с карбонильной и гидроксильными группами ПОБ. Не исключено, что скорость высвобождения напрямую зависит от силы связывания этих групп.

Вероятно, функциональные группы дексаметазона характеризуются небольшой силой связывания с карбонильными и гидроксильными группами ПОБ. Концевые группы ПОБ непрочны удерживают молекулы ЛВ, что

приводит к выраженной диффузии ЛВ из полимерной матрицы. Однако на последних этапах высвобождения, когда основное количество ЛВ уже вышло из матрицы, скорость высвобождения становится постоянной, и на нее в основном влияет процесс деструкции полимерной матрицы. Для изучения биодеструкции полученных микросфер мы проводили инкубацию в фосфатном буфере в течение 90 дней. На первой стадии деградации микросферы разрыхляются и начинают разрушаться. Деградация отчетливо проявляется на 30-е сутки инкубации в фосфатном буфере – вторая стадия деградации. На 90-е сутки инкубации микросферы утрачивают привычную форму и представляют собой аморфную полимерную массу – третья стадия деградации (рис. 5).

Итак, гидролитическая деструкция микросфер с дексаметазоном включает следующие стадии: разрыхление полимерной матрицы микросферы, разделение ее на сегменты, деструкция полимера до мономерных звеньев. В конце концов сферы превращаются в аморфную массу полимера, впоследствии он полностью растворяется. Весь процесс занимает около трех месяцев.

Сравнивая полученные результаты с данными литературы о деградации микросфер на основе полилактидов и полигликолидов, можно отметить, что гидролитическая деструкция

микросфер из ПОБ происходит медленнее. Это способствует более длительному пролонгированному высвобождению дексаметазона [6].

Анализ кинетики высвобождения ЛВ *in vitro* выявил принципиальные различия между полученными пролонгированными лекарственными формами дексаметазона на основе ПОБ и лекарственными формами на основе полилактидов и полигликолидов. В отличие от полилактидов и полигликолидов высвобождение ЛВ из ПОБ полимерной матрицы не вызывает резкого выброса ЛВ на третьем этапе. Так, в экспериментах по высвобождению 5-нитрофурфурилиденсемикарбазона из ПОБ-полимерной матрицы кинетический профиль высвобождения на начальной диффузионной стадии плавно переходил в линейную стадию и не включал третий этап – разрушение сетки полимера [15]. Таким образом, кинетические профили высвобождения ЛВ из ПОБ в наших экспериментах, а также в экспериментах R.Y. Kosenko и соавт. [15] качественно схожи. Поскольку гидролитическая устойчивость ПОБ превышает таковую полилактидов и полигликолидов, завершающий этап разрушения матрицы полимера отсутствует, равно как и резкий выброс ЛВ из микросфер. Все это позволяет рассматривать ПОБ как перспективный полимер для создания пролонгированных форм дексаметазона.

Заключение

Получены микросферы на основе биосовместимого и биоразлагаемого полимера ПОБ с включением дексаметазона. Изучена кинетика пролонгированного высвобождения дексаметазона из микросфер. Полученные данные свидетельствуют о том, что пролонгированное высвобождение обусловлено диффузией ЛВ из полимерной матрицы на начальном этапе и гидролитической деструкцией полимера на более поздних этапах.



По сравнению с традиционной терапией разрабатываемые нами микросферные системы адресной доставки дексаметазона на основе ПОБ позволят избежать системной токсичности и снизить местную токсичность. Благодаря появлению новых малотоксичных лекарственных форм на основе биоразлагаемого ПОБ с контролируемым высво-

бождением дексаметазона дорогостоящие импортные лекарственные формы можно будет заменить экономически выгодными отечественными. Резервуарные свойства матричных систем позволят удерживать концентрацию дексаметазона, необходимую для осуществления адресной доставки и локального терапевтического

действия в течение длительного периода в отсутствие побочных реакций. Использование биосовместимого и биоразлагаемого полимера ПОБ для создания пролонгированных форм дексаметазона значительно снизит не только количество дорогостоящего ЛВ, вводимого в организм, но и стоимость лечебного процесса. ☺

Литература

1. Hatefi A., Amsden B. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems // J. Control Release. 2002. Vol. 80. № 1–3. P. 9–28.
2. Kipper M.J., Shen E., Determan A., Narasimhan B. Design of an injectable system based on bioerodible polyanhydride microspheres for sustained drug delivery // Biomaterials. 2002. Vol. 23. № 22. P. 4405–4412.
3. Brannon-Peppas L. Polymers in controlled drug delivery // Med. Plast. Biomater. 1997.
4. Wada R., Hyon S.H., Ikada Y. Kinetics of diffusion-mediated drug release enhanced by matrix degradation // J. Control Release. 1995. Vol. 37. P. 151–160.
5. Husmann M., Schenderlein S., Lück M. et al. Polymer erosion in PLGA microparticles produced by phase separation method // Int. J. Pharm. 2002. Vol. 242. № 1–2. P. 277–280.
6. Faisant N., Akiki J., Siepmann F. et al. Effects of the type of release medium on drug release from PLGA-based microparticles: experiment and theory // Int. J. Pharm. 2006. Vol. 314. № 2. P. 189–197.
7. Gogolewski S., Jovanovic M., Perren S.M. et al. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA) // J. Biomed. Mater. Res. 1993. Vol. 27. № 9. P. 1135–1148.
8. Qu X.H., Wu Q., Liang J. et al. Effect of 3-hydroxyhexanoate content in poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) on in vitro growth and differentiation of smooth muscle cells // Biomaterials. 2006. Vol. 27. № 15. P. 2944–2950.
9. Ignatius A.A., Claes L.E. In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: poly(L, DL-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide) // Biomaterials. 1996. Vol. 17. № 8. P. 831–839.
10. Agrawal C.M., Athanasiou K.A. Technique to control pH in vicinity of biodegrading PLA-PGA implants // J. Biomed. Mater. Res. 1997. Vol. 38. № 2. P. 105–114.
11. Лившиц В.А. Системы контролируемого высвобождения биологически активных соединений на основе поли-3-гидроксибутирата: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2009.
12. Baker R. Controlled release of biologically active agents. New York: Academic Press, 1987.
13. Iordanskii A.L., Rudakova T.E., Zaikov G.E. Interaction of polymers with bioactive and corrosive media. Ser. New Concepts in Polymer Science. VSP Science Press. Utrecht-Tokyo Japan, 1994.
14. Liggins R.T., Burt H.M. Paclitaxel loaded poly(L-lactic acid) microspheres: properties of microspheres made with low molecular weight polymers // Int. J. Pharm. 2001. Vol. 222. № 1. P. 19–33.
15. Kosenko R.Y., Pankova Y.N., Iordanskii A.L., Zaikov G.E. Controlled release of the antiseptic from poly(3-hydroxybutyrate) films. Combination of diffusion and zero order kinetics // J. Balkan Tribological Association. 2008. Vol. 13. № 2. P. 139–146.

POB-Based Microspheres as Prospect Systems for the Dexamethasone Drug Targeted Delivery

Ye.V. Filatova¹, A.P. Bonartsev^{1,2}, G.A. Bonartseva¹

¹ Federal State Institution 'Federal Research Centre 'Fundamentals of Biotechnology' of the Russian Academy of Sciences'

² Lomonosov Moscow State University

Contact person: Yelena Viktorovna Filatova, 7887elena@mail.ru

Microspheres based on poly-3-oxybutyrate (POB) with an inclusion of the Dexamethasone drug into a polymer matrix were obtained. The morphology, kinetics of the drug release from the microspheres were studied. Data on the kinetics of drug release suggests that a sustained release occurs by a drug diffusion from the polymer matrix at the initial stage and at the expense of hydrolytic degradation of the polymer at a later stage. The POB-based microspheres have a prolonged time action of the Dexamethasone drug release from the polymer matrix which was observed during 28 days. The studied system has a basis for the creation of new dosage forms with prolonged action of the Dexamethasone for many diseases therapy which is required the drug targeted delivery. The low-toxic POB-based microspheres with controlled Dexamethasone release can increase the drug action efficiency and reduce the drug dosage.

Key words: poly-3-oxybutyrate, sustained release, biocompatibility, biodegradation

ОНКОЛОГИЯ



¹ Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр „Фундаментальные основы биотехнологии“ Российской академии наук»
² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Малотоксичные микросферы для направленной доставки доксорубицина

Е.В. Филатова¹, А.П. Бонарцев^{1, 2}, Г.А. Бонарцева¹

Адрес для переписки: Елена Викторовна Филатова, 7887elena@mail.ru

Получены микросферы для направленной доставки доксорубицина на основе поли-3-оксибутирата (ПОБ). Изучена кинетика высвобождения доксорубицина из микросфер. Как показывают полученные данные, лекарственное вещество высвобождается в основном по деструктивному механизму. Диффузионный механизм выражен слабо из-за сильного гидрофобного взаимодействия между полимерной матрицей и молекулами доксорубицина. Берст-эффект (взрывной эффект первоначального выброса) практически отсутствовал. Пролонгированное высвобождение доксорубицина может быть использовано при длительной химиотерапии. Пролонгированный эффект высвобождения доксорубицина из полимерной матрицы микросфер наблюдался в течение 120 дней. Новое поколение высококачественных микросфер может служить основой для направленной доставки доксорубицина, используемого в терапии ряда онкологических заболеваний. Малотоксичные биосовместимые микросферы на основе ПОБ с включением доксорубицина позволят уменьшить дозу цитостатика и повысить его эффективность, что откроет перспективу для использования этих микросфер при длительной химиотерапии.

Ключевые слова: поли-3-оксибутират, пролонгированное высвобождение, биосовместимость, биodeградация

Введение

В эпоху развития персонализированной медицины необходимо создавать индивидуальные фармацевтические препараты, учитывающие метаболические особенности конкретного пациента. Для создания лекарственных форм нового поколения важно изучать возможности депонирования лекарственного вещества (ЛВ) в организме и особенности его пролонгированного высвобождения. Сказанное в боль-

шей степени касается лекарственных средств химиотерапевтической направленности.

Доксорубин – противоопухолевый препарат широкого спектра действия. К наиболее опасным побочным эффектам этого препарата, ограничивающим его дозу, относятся кардиотоксичность и миелосупрессия. Разработанная нами новая технология контролируемого высвобождения препарата может стать основой для создания малотравматичных

интраартериальных методик лечения рака печени. Микросферы, содержащие доксорубин, предполагается вводить в питающую опухоль артерию, где микросферы будут обеспечивать эмболизацию и контролируемую доставку препарата. При этом диаметр вводимых микросфер должен соответствовать диаметру сосуда.

Преимущество микросферной химиоэмболизации перед масляной заключается в том, что микросферы способны удерживать химиопрепарат в опухоли более продолжительный период времени, что повышает эффективность лечения. При этом токсическое воздействие цитостатика на организм уменьшается. Кроме того, появляется возможность изменять концентрацию химиопрепарата в зависимости от вида опухоли.

Таким образом, использование предложенной нами технологии доставки доксорубицина, исключаяющей его системное воздействие на организм, позволит улучшить качество жизни пациентов.

Доксорубин – антибиотик антрациклинового ряда, выделенный из культуры *Streptomyces peuceticus var. caesi*. Молекулярная масса 579,99 Да. Красный кристаллический порошок или пористая масса. Умеренно растворим в воде, нерастворим в спирте. Нестабилен в растворах с pH менее 3 и более 7. На рис. 1 приведена структурная формула доксорубина. Брутто-формула $C_{27}H_{29}NO_{11}$.



Цель

Целью данной работы было получение, а также изучение микросфер на основе ПОБ для направленной доставки доксорубина. Перед нами стояли задачи получить биополимерные микросферы на основе поли-3-оксибутирата, содержащие доксорубин, изучить морфологию микросфер с помощью электронной сканирующей и световой микроскопии, а также кинетику высвобождения доксорубина из микросфер.

Материал и методы

Для получения микросфер из ПОБ с инкапсулированным ЛВ применяли метод одноэтапного эмульгирования [1]. Доксорубин и ПОБ (молекулярная масса от 220 до 280 кДа) в соотношении 1:4 растворили в хлороформе (4 мл) и постепенно добавляли к 250 мл 1,2%-ного водного раствора поливинилового спирта (ПВС). Полученный раствор в течение двух часов перемешивали с помощью механической верхнеприводной мешалки RZR 2021 (Heidolph, Германия) при скорости 600–2000 об/мин. После полного испарения органического растворителя более однородные по размеру фракции микросфер фильтровали через текстильные фильтры. Затем микросферы отделяли от ПВС центрифугированием в течение шести минут при скорости 4400 об/мин на центрифуге 5702 R (Eppendorf, Германия). Далее трижды промывали водой для полного удаления эмульгатора и ЛВ на поверхности сфер. После этого микросферы сушили в термостате при температуре 37 °С и полученный порошок растирали в ступке. Процент ЛВ в микросферах определяли спектрофотометрически (по максимумам поглощения – 253 и 290 нм) для доксорубина при сравнении с контрольным раствором ПОБ и ЛВ в хлороформе. Средний диаметр и стандартное отклонение полученных партий микросфер определяли по микрофотографиям.

Контролируемое высвобождение доксорубина из микросфер проводили при температуре 37 °С в термостате ТС-1/20 (Россия) в 4 мл 0,025 М калий-фосфатного буфера (рН=7,4) с не-

большим добавлением эмульгатора (0,05% Triton X-100 по объему) при перемешивании в пробирках на шейкере со скоростью 300 об/мин. При исследовании кинетики высвобождения доксорубина через заданные интервалы времени (через один-два часа в течение первых суток, потом через один-двое суток) микросферы отделяли от буфера центрифугированием на центрифуге 5702 R (Eppendorf, Германия) при скорости 14 000 об/мин и добавляли 4 мл свежего буфера. Содержание ЛВ в опытном растворе определяли спектрофотометрически (контроль 0,025 М калий-фосфатный буфер, рН=7,2). Остаточное содержание доксорубина в микросферах оценивали, растворяя их в заданном количестве растворителя, с последующим определением концентрации доксорубина в растворе спектрофотометрически (253 и 290 нм) и сравнением с контрольными растворами известной концентрации доксорубина.

Результаты и обсуждение

Были получены микросферы с массовой долей доксорубина в полимере $9,7 \pm 3,1\%$. Средний диаметр составил $40,6 \pm 10,0$ мкм. На рисунке 2 изображены микросферы, полученные с помощью световой микроскопии.

Для выявления более полной картины строения микросфер с включением доксорубина был сделан ряд микрофотографий с помощью сканирующей электронной микроскопии (рис. 3). Как видно, морфология микросфер различна. Одни микросферы имеют мелкодисперсную структуру, другие – более крупную структуру. Иногда при формировании микросфер мелкая микросфера поглощается более крупной. В результате получают двойные микросферы. Нередко микросферы образуют скопления: на крупных микросферах образуются мелкие, причем более мелкие вписываются в ячейки более крупной.

При изучении высвобождения доксорубина из микросфер применяли метод контроль-релиза. Профиль высвобождения доксорубина из микросфер представлен на рис. 4. Высвобождение носило долговременный пролонгированный харак-

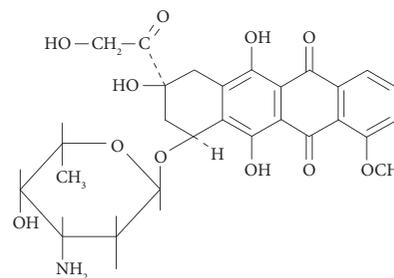


Рис. 1. Структурная формула доксорубина

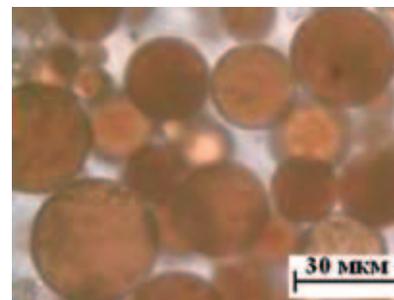


Рис. 2. Световая микроскопия: биополимерные микросферы с инкапсулированным доксорубином на основе ПОБ

тер. Это свойство кинетики доксорубина может быть использовано при разработке малотоксичной длительной химиотерапии. Отсутствие берст-эффекта позволяет избежать влияния первоначального выброса и кардинально снизить токсическое действие на организм. Кроме того, химиотоксичность значительно снижается из-за отсутствия системного воздействия доксорубина на организм. Это позволит значительно улучшить состояние больного во время лечения и повысить качество его жизни. Таким образом, полученные результаты служат основанием для разработки малотоксичных химиотерапевтических форм доксорубина длительного действия.

Согласно данным литературы, в настоящее время активно разрабатываются малотоксичные формы доксорубина. Уже разработаны термолипосомы с включением доксорубина [2]. Однако они подвержены очень быстрому разрушению и требуют специальных условий хранения и транспортировки. Микросферы с включением доксорубина на основе ПОБ лишены этих недостатков.

Онкология

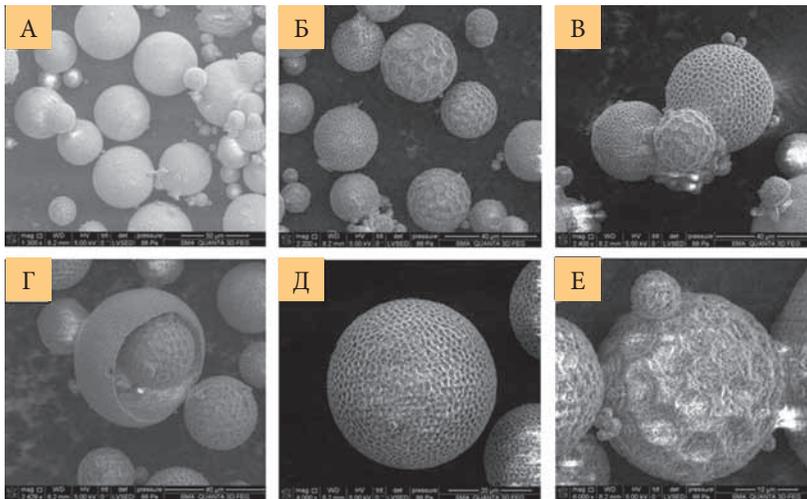


Рис. 3. Биополимерные микросферы с инкапсулированным доксорубицином на основе ПОБ: средний размер микросфер $40,6 \pm 10,0$ мкм, массовая доля включенного ЛВ $9,7 \pm 3,1\%$ (сканирующая электронная микроскопия: А – 1300-кратное увеличение, Б – 22000-кратное, В – 2400-кратное, Г – 2429-кратное, Д – 4000-кратное, Е – 6000-кратное)

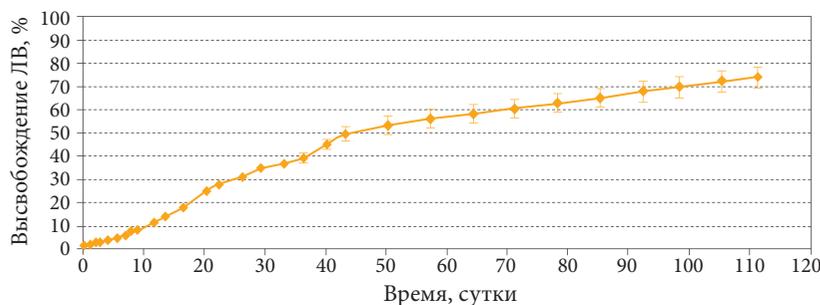


Рис. 4. Кинетика высвобождения доксорубицина из микросфер на основе ПОБ (0,025 М фосфатный буфер рН = 7,4, температура 37 °С): средний размер микросфер $40,6 \pm 10,0$ мкм, массовая доля включенного ЛВ $9,7 \pm 3,1\%$

Как известно, высвобождение ЛВ из биоразлагаемых микросфер предполагает три стадии: первая – взрывной эффект – высвобождение с высокой скоростью, вторая – относительно медленное равномерное высвобождение, третья – быстрое высвобождение, приводящее к полному выходу ЛВ из полимерных микросфер [3]. Известны два основных механизма высвобождения ЛВ из биополимерных систем: диффузия и деградация. Диффузия осуществляется через поры полимера, а также между цепями полимера. Первая стадия высвобождения (взрывной эффект) реализуется за счет диффузионного механизма [3], вторая – за счет двух механизмов, находящихся в равновесии: диффузии и деградации полимера, при которой уменьшается

его молекулярная масса и, как следствие, повышается мобильность диффундирующего через полимер ЛВ. Деградация большинства биоразлагаемых полимеров осуществляется за счет гидролиза в объеме полимера и неспецифической ферментативной биодеструкции. На поздних этапах высвобождения деградация играет решающую роль, поскольку высвобождение ЛВ с относительно равномерной скоростью из биополимерной системы происходит благодаря деградации. Третья стадия высвобождения связана с быстрой деградацией полимера, утратившего механическую стабильность, и выходом оставшегося ЛВ [4–6]. Между тем, изучая кинетику высвобождения доксорубицина, мы обнаружили, что первой стадии

высвобождения (взрывного эффекта) нет. То есть диффузионный процесс выражен очень слабо. Почему? Возможно, из-за высокой молекулярной массы ЛВ (молекулярная масса доксорубицина 579,99 Да). Практически полное отсутствие берст-эффекта может быть обусловлено также структурной формулой доксорубицина, а именно наличием большой неполярной четырехциклической группировки. Вероятно, эта группировка за счет сильного гидрофобного взаимодействия с цепями полиоксипропиридата тормозит процесс диффузии. Кроме того, гидроксильные группы в составе доксорубицина взаимодействуют с карбонильными и гидроксильными группами полиоксипропиридата, образуя сильные водородные связи, что еще больше замедляет процесс диффузии. Высвобождение доксорубицина происходит линейно.

Морфологию деструкции микросфер изучали в процессе длительного высвобождения доксорубицина (120 суток). На рисунке 5 показаны три степени биодegradации микросфер.

На первой стадии наблюдается только начало деструкции. Поверхность сферы постепенно разрушается, и от нее отделяются полимерные нити. На второй стадии микросфера распадается на сегменты и полимерная масса выходит в окружающую среду. Третья стадия характеризуется полным распадом структуры полимерной матрицы.

Заключение

Получены малотоксичные микросферы на основе биосовместимого и биоразлагаемого полимера поли-3-оксипропиридата с включением доксорубицина. Изучены морфология строения микросфер и кинетика пролонгированного высвобождения доксорубицина. За счет сильных гидрофобных связей между полимерной матрицей и молекулами доксорубицина высвобождение происходит в основном по деструкционному механизму, в то время как диффузионный механизм выражен очень слабо. Берст-эффект (взрывной эффект первоначального выброса) [3] практически не наблюдается. На основе



анализа кинетики высвобождения доксорубина *in vitro* выявлены принципиальные преимущества полученных пролонгированных лекарственных форм доксорубина от традиционных лекарственных форм. В отличие от традиционных форм высвобождение доксорубина из полимерной матрицы не вызывает резкого выброса ЛВ.

Таким образом, кинетический профиль высвобождения ЛВ из микросфер в наших экспериментах позволяет говорить о создании новых малотоксичных микросфер для направленной доставки доксорубина. В то же время по сравнению с другими биосовместимыми полимерами, такими как полилактиды и полигликолиды, ПОБ характеризуется более высокой гидролитической устойчивостью. Не случай-



Рис. 5. Биодegradация микросфер с инкапсулированным доксорубином в 0,025 М фосфатном буфере (рН = 7,4, температура 37 °С): средний размер микросфер $40,6 \pm 10,0$ мкм, массовая доля включенного ЛВ $9,7 \pm 3,1\%$ (А – 10 суток, В – 60 суток, С – 120 суток)

но завершающий этап разрушения биополимерной структуры отсутствует, резкого выброса ЛВ из микросфер не наблюдается [7]. Использование ПОБ позволяет создавать новые малотоксичные микросферы для направленной доставки

доксорубина. По сравнению с традиционной химиотерапией разработанные нами микросферные системы направленной доставки доксорубина на основе ПОБ помогут снизить местную токсичность и избежать системной токсичности. ☺

Литература

1. Лившиц В.А. Системы контролируемого высвобождения биологически активных соединений на основе поли-3-гидроксибутирата: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2009.
2. Тазина Е.В., Мецеринова В.В., Игнатъева Е.В. и др. Биофармацевтические исследования термочувствительной липосомальной лекарственной формы доксорубина // Российский биотерапевтический журнал. 2009. Т. 8. № 1. С. 40–47.
3. Brannon-Peppas L. Polymers in controlled drug delivery // Med. Plast. Biomater. 1997.
4. Wada R., Hyon S.H., Ikada Y. Kinetics of diffusion-mediated drug release enhanced by matrix degradation // J. Control Release. 1995. Vol. 37. P. 151–160.
5. Husmann M., Schenderlein S., Lück M. et al. Polymer erosion in PLGA microparticles produced by phase separation method // Int. J. Pharm. 2002. Vol. 242. № 1–2. P. 277–280.
6. Faisant N., Akiki J., Siepmann F. et al. Effects of the type of release medium on drug release from PLGA-based microparticles: experiment and theory // Int. J. Pharm. 2006. Vol. 314. № 2. P. 189–197.
7. Kosenko R.Y., Pankova Y.N., Iordanskii A.L., Zaikov G.E. Controlled release of the antiseptic from poly(3-hydroxybutyrate) films. Combination of diffusion and zero order kinetics // J. Balkan Tribological Association. 2008. Vol. 13. № 2. P. 139–146.

Low-Toxic Microspheres for Targeted Delivery of the Doxorubicin Drug

Ye.V. Filatova¹, A.P. Bonartsev^{1,2}, G.A. Bonartseva¹

¹ Federal State Institution 'Federal Research Centre 'Fundamentals of Biotechnology' of the Russian Academy of Sciences'

² Lomonosov Moscow State University

Contact person: Yelena Viktorovna Filatova, 7887elena@mail.ru

Microspheres based on poly-3-oxybutyrate (POB) for a targeted delivery of the Doxorubicin drug were obtained. The kinetics of the Doxorubicin drug release from the microspheres were studied. Data on the kinetics of the Doxorubicin release suggests that the drug release mainly by the degradation mechanism. The diffusion mechanism is very weakly expressed due to the strong hydrophobic interactions between the polymer matrix and the Doxorubicin molecules. The burst effect, that is the explosive effect of the initial release, was practically not observed. The sustained release of the Doxorubicin drug can be used for a prolonged chemotherapy. The action of sustained release of the Doxorubicin from the polymer matrix was observed during 120 days. A new generation of high-quality microspheres have a basis for the targeted delivery of the Doxorubicin drug which is used in the therapy of many oncological diseases. The low-toxic biocompatible POB-based microspheres with inclusion of the Doxorubicin will reduce the cytostatic dosage as well as increase the drug action efficiency.

Key words: poly-3-oxybutyrate, sustained release, biocompatibility, biodegradation

Онкология



Сравнительный анализ нежелательных явлений терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR при немелкоклеточном раке легкого

Е.И. Борисова, С.Л. Гуторов

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

На основании доступных данных литературы проведено сравнение побочных эффектов ингибиторов тирозинкиназы EGFR. Используются не только результаты рандомизированных исследований, непосредственно посвященных сравнению препаратов, но и данные крупных метаанализов, наиболее приближенные к рутинной клинической практике.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы EGFR, эрлотиниб, gefitinib, афатиниб, осимертиниб

При выявлении активирующей мутации в гене эпидермального фактора роста (EGFR) у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) наиболее рациональной тактикой лечения признано неотложное назначение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR первого или второго поколения. Такой подход, преимущество которого перед рутинными режимами химиотерапии доказано, является настоятельно рекомендуемой опцией всех международных и национальных руководств по лечению данной нозологии [1, 2]. В настоящее время в России в рутинной клинической практике используются два препарата первого поколения ИТК EGFR – эрлотиниб и gefitinib и один второго – афатиниб. Кроме того, с учетом недавно опубликованных данных высокие шансы

для применения в качестве иницирующего лечения НМРЛ EGFRm имеет осимертиниб [3]. Все три препарата, за исключением последнего, обладают сравнимой противоопухолевой эффективностью [1, 2] и в равной степени рекомендованы к применению [1, 2].

Одним из суррогатных критериев эффективности препаратов первой линии лечения рака легкого является выживаемость без прогрессирования (ВБП) болезни. При прочих равных условиях она зависит от ряда факторов. Ключевые из них – лечебный эффект и его длительность (зависит от скорости развития резистентности к препарату), переносимость терапии. Следовательно, если не принимать во внимание доступность лекарственного средства, проблема его выбора (при доказанной равной эффективности терапии

разными ИТК EGFR первого и второго поколения) должна решаться с позиции именно переносимости лечения. В конечном итоге она определяется характером, частотой возникновения и длительностью побочных эффектов, возможностью их коррекции, частотой прекращения лечения из-за токсичности. Не исключено, что на лечебный эффект влияет редукция дозы и/или временная отмена лечения из-за развития нежелательных явлений. С этой точки зрения представляет интерес не только развитие токсичности 3-й степени выраженности и выше, но и 1–2-й степени, которая с учетом непрерывного и достаточно продолжительного периода приема препарата может также негативно влиять на его эффективность, особенно при необходимости отмены, а возможно, и при редукции дозы или прекращении лечения.

В ретроспективном анализе исследований LUX-Lung 3 (n = 229) и LUX-Lung 6 (n = 239) была выделена подгруппа, в которой нежелательные явления развились в течение первых шести месяцев применения афатиниба, причем значительная часть этих явлений потребовала снижения дозы препарата. Интересно, что у пациентов с площадью поверхности тела (ППТ) < 1,8 м² снижение дозы тре-



бывалось в два раза чаще, чем у пациентов с ППТ $\geq 1,8 \text{ м}^2$: 59 против 27% [4].

Способность сохранять прием запланированной дозы препарата отражает общую переносимость терапии.

На основании доступных данных литературы мы попытались сравнить побочные эффекты ИТК EGFR и установить различия. Для этого были использованы не только результаты рандомизированных исследований, посвященных непосредственному сравнению препаратов, но и данные крупных метаанализов, максимально приближенные к рутинной клинической практике благодаря оценке большого числа пациентов.

В достаточно полной мере осложнения терапии ИТК EGFR первого и второго поколения были отражены в метаанализе 28 исследований [5], в которых 12 564 больных получали ИТК EGFR. Его основной целью была оценка осложнений 1–2-й степени, которые в ряде случаев игнорируются, поскольку основной акцент в исследованиях был сделан на эффективности лечения.

Несмотря на отсутствие исследований прямого сравнения осложнений эрлотиниба и gefитиниба, обсуждаемый метаанализ потенциально позволяет это сделать, поскольку исходные характеристики больных принципиально не различались. Сопоставимы частота и виды осложнений, в том числе в контрольных группах химиотерапии, лишней раз подтверждают адекватность сравнения. В целом профили токсичности gefитиниба и эрлотиниба были сопоставимы. Относительный риск развития диареи 1–2-й степени статистически значимо был выше на фоне применения gefитиниба, риск развития анорексии, зуда, слабости, анемии и тошноты – при использовании эрлотиниба. Из осложнений 3–4-й степени при использовании gefитиниба чаще отмечались повышение уровня трансаминаз и развитие анемии. На фоне применения эрлотиниба чаще регистрировалась тошнота.

Таблица 1. Осложнения на фоне применения gefитиниба и эрлотиниба

Показатель	ОР [95% ДИ]	p
Частота редукции дозы	0,34 [0,21–0,54]	< 0,0001
Частота прекращения лечения	0,94 [0,67–1,31]	0,70
Нежелательные явления любой степени выраженности	0,92 [0,75–1,14]	0,47
Нежелательные явления 3–4-й степени	0,78 [0,65–0,94]	0,01
Смерть вследствие неблагоприятных событий	0,51 [0,13–1,97]	0,33

Наиболее полный и статистически обоснованный обзор сравнительных эффектов gefитиниба, эрлотиниба и афатиниба представлен в крупном метаанализе восьми рандомизированных и 82 когортных исследований с участием 17 621 больного. Авторы поставили цель сравнить эффективность и безопасность трех препаратов [6]. Gefитиниб и эрлотиниб ожидаемо продемонстрировали сопоставимую противоопухолевую эффективность. Отсутствовали достоверные различия в ВВП (отношение рисков (ОР) 1,00; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,04), общей выживаемости (ОВ) (ОР 0,99; 95% ДИ 0,93–1,06), эффективности (ОР 1,05; 95% ДИ 1,00–1,11) и контроле болезни (ОР 0,98; 95% ДИ 0,96–1,01). Не отмечалось значимого влияния на различия в эффективности в зависимости от варианта мутации EGFR, этнической принадлежности, линии лечения и наличия метастазов в головном мозге. Преимущества афатиниба перед gefитинибом и эрлотинибом в первой линии терапии не установлены. Между тем эффективность афатиниба превысила таковую эрлотиниба во второй линии при плоскоклеточном раке. Выявлена тенденция к преимуществу gefитиниба по ряду показателей (табл. 1): реже наблюдались нежелательные явления не только 3–4-й, но и любой степени выраженности, ниже были смертность вследствие нежелательных явлений, частота редукции дозы и прекращения лечения. Однако статистически значимая разница выявлена только для частоты снижения дозы и возникновения побочных эффектов 3–4-й степени.

Что касается специфических осложнений (нежелательных явлений), за исключением нарушения функции печени 3–4-й степени, которые чаще отмечались при приеме gefитиниба (ОР 2,88; 95% ДИ 1,56–5,28; $p=0,0007$), при использовании эрлотиниба чаще наблюдались кожная токсичность 3–4-й степени (ОР 0,43; 95% ДИ 0,27–0,70; $p=0,0005$), диарея любой степени (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75–0,93; $p=0,0007$), тошнота/рвота любой степени (ОР 0,60; 95% ДИ 0,43–0,85; $p=0,003$). У получавших gefитиниб реже развивались астенический синдром, язвенный стоматит, зуд, десквамация, запор. Однако по этим показателям данные были статистически незначимы. Не зафиксировано принципиальных различий в отношении частоты интерстициальных пневмонитов, нейтропении и анорексии.

Авторам указанного метаанализа были доступны данные четырех сравнительных исследований афатиниба с ИТК EGFR первого поколения, из них два наблюдательных, одно – прямое сравнение эффективности и безопасности афатиниба и gefитиниба, одно – сравнение эффективности и безопасности афатиниба и эрлотиниба.

В таргетной популяции больных афатиниб по сравнению с gefитинибом ассоциировался с большей продолжительностью ВВП в первой линии лечения, но различия в исследованиях варьировались (> 18 vs 11,4 месяца – в наблюдательном, 11,0 vs 10,9 месяца – в рандомизированном). Значимого влияния на ОВ не зафиксировано [7].

По сравнению с эрлотинибом в первой линии афатиниб демонстрировал схожую ВВП [8]. В свою очередь при плоскоклеточном раке во второй линии терапии ВВП

Онкология



Таблица 2. Сравнение результатов лечения гефитинибом и эрлотинибом (исследование CTONG0901)

Показатель	Гефитиниб	Эрлотиниб	ОР	95% ДИ	р
ВВП общая, мес.	10,4	13,0	0,81	0,62–1,05	0,108
ВВП в 1-й линии, мес.	11,1	13,2	0,96	0,69–1,35	0,827
ОВ общая, мес.	20,1	22,9	0,84	0,63–1,13	0,250
ОВ в 1-й линии, мес.	20,7	22,4	0,98	0,67–1,42	0,902
Эффект общий, %	52,3	56,3	–	–	0,530
Эффект в 1-й линии, %	52,4	58,0	–	–	0,466

Таблица 3. Сравнение результатов лечения гефитинибом и афатинибом (исследование LUX-Lung 7) при сроке наблюдения 42,6 месяца

Показатель	Гефитиниб	Афатиниб	ОР	95% ДИ	р
ВВП, мес.	10,9	11,0	0,74	0,57–0,95	0,017
ОВ, мес.	24,5	27,9	0,86	0,66–1,12	0,2580
Длительность терапии или время до неудачи лечения, мес.	11,5	13,7	–	–	–
Объективный ответ, %	56,0	72,5	2,121	1,32–3,40	0,0018
Контроль болезни, %	87,4	91,3	1,552	0,75–3,22	0,2372

Таблица 4. Частота осложнений 3–4-й степени на фоне применения афатиниба и гефитиниба, %

Показатель	Афатиниб	Гефитиниб
Всего осложнений 3–4-й степени	56,9	53,5
Из них связанных с лечением	31,3	19,5
Диарея	11,9	1,3
Дерматит/акне	9,4	3,1
Слабость	5,6	0
Повышение уровня АЛТ	0	7,5
Повышение уровня АСТ	0	2,5
Интерстициальный плевмонит	0	1,9

и ОВ у получавших афатиниб были выше – 2,6 vs 1,9 месяца (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,96) и 7,9 vs 6,8 месяца (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95) соответственно [9].

Побочные эффекты 3–4-й степени на фоне приема афатиниба и эрлотиниба принципиально не различались, но в целом превышали таковые при использовании гефитиниба [5, 7, 10]. По сравнению с гефитинибом афатиниб чаще вызывал диарею и кожную токсичность, реже – нарушение функции печени [5]. По сравнению с эрлотинибом чаще регистрировались диарея и стоматит, реже – кожная токсичность [7]. Нежелательные явления 3–4-й степени при приеме афатиниба были сравнимы с таковыми эрлотиниба, но отмечались

чаще, чем на фоне применения гефитиниба.

Таким образом, при сравнимой эффективности гефитиниба и эрлотиниба последний по основным видам осложнений (за исключением нарушения функции печени) более токсичен. Чаще наблюдались побочные эффекты 3–4-й степени, требовавшие редукции дозы. Возможно, это следствие фармакокинетических особенностей препаратов. Биодоступность эрлотиниба в рекомендованной дозе 150 мг/сут (максимально допустимая доза) в три раза выше биодоступности гефитиниба 250 мг/сут (одна треть максимально допустимой дозы). В отличие от эрлотиниба накопление гефитиниба в опухолевой ткани было значительно выше, чем в плазме [11, 12], что, вероятно, объясняет меньшую системную токсичность гефитиниба.

Имеются данные, что после снижения дозы эффективность эрлотиниба сохраняется. Ретроспективные исследования показали, что больные, получавшие эрлотиниб в сниженной дозе (25 мг/сут), имели как минимум аналогичный прогноз по сравнению с теми, кто применял препарат в стандартной дозе [13–15]. Однако в этих исследованиях эффективность сниженных доз отмечалась у больных, ранее получавших стандартные

дозы, с последующей редукцией вследствие развития побочных эффектов (аналогичные данные имеются и для гефитиниба [16, 17]). С учетом известных сроков развития побочных эффектов это были исходно чувствительные к эрлотинибу больные. Поэтому к данному предположению необходимо относиться с осторожностью.

Одно из двух прямых сравнений гефитиниба и эрлотиниба [18, 19] представлено исследованием CTONG0901, включавшим 256 (128/128) больных, применявших эрлотиниб или гефитиниб. Из них 64,8% получили лечение в первой линии. Остальным ранее назначалась химиотерапия.

Показатели ВВП и ОВ в группах гефитиниба и эрлотиниба не имели статистических различий как в группе в целом, так и у больных, получавших ИТК EGFR в первой линии. Не зафиксировано также значимых различий при оценке эффективности лечения (табл. 2). Безопасность изучали у 256 больных. Частота осложнений 3–4-й степени значимо не различалась при приеме эрлотиниба и гефитиниба (5,4 vs 1,6% соответственно; $p=0,172$).

Прямое сравнение гефитиниба и афатиниба также представлено одним исследованием первой линии лечения LUX-Lung 7 (фаза IIb) с участием 319 (160/159) больных [5, 18].

При прямом сравнении обеих групп (табл. 3) не установлено значимых различий по медиане ОВ. При сравнении медиан ВВП получена крайне незначительная (11,0 vs 10,9 месяца), хотя и статистически достоверная разница в пользу афатиниба. Не выявлено и достоверных различий в контроле болезни в обеих группах. Время до неудачи лечения и частота объективного ответа были статистически значимо выше в группе афатиниба.

Частота осложнений 3–4-й степени в группах афатиниба и гефитиниба составила 56,9 и 53,5% соответственно, из них связанных с лечением – 31,3 и 19,5%. При использовании афатиниба чаще регистрировали диарею, дерматит/акне,



слабость. С гефитинибом были связаны такие осложнения 3–4-й степени, как повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), интерстициальный пульмонит (табл. 4).

Частота коррекции дозы гефитиниба вследствие токсических реакций составила 2%, афатиниба – 42%. Частота прекращения лечения из-за осложнений была одинаковой – 6,3%.

Существенный прорыв в тактике лечения НМРЛ EGFRm обеспечило создание ИТК EGFR третьего поколения. В настоящее время его представителем является один зарегистрированный препарат осимертиниб – необратимый селективный ИТК EGFR, действующий на тирозинкиназу EGFR как при драйверных мутациях в гене EGFR (мутация L858R, делеция в 19-м экзоне), так и при мутации резистентности T790M. Изначально препарат был утвержден для терапии НМРЛ EGFRm при выявлении мутации T790M, примерно в 60% случаев ответственной за резистентность к ИТК EGFR первого и второго поколения [20]. В сравнении с принятой опцией лечения – платиносодержащей химиотерапией осимертиниб, согласно исследованию III фазы AURA3, во второй линии после прогрессирования НМРЛ EGFRm на ИТК EGFR первого и второго поколения значительно увеличил частоту объективного ответа, контроля болезни и ВВП (10,1 vs 4,4 месяца; ОР 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; $p < 0,001$) [3].

У пациентов, получавших осимертиниб, профиль безопасности закономерно был более благоприятный, чем в группе химиотерапии (пеметрексед в комбинации с препаратами платины). По косвенным данным, осимертиниб показал меньшую токсичность в сравнении с ИТК EGFR первого и второго поколения [21].

С учетом механизмов действия, в том числе блокады сигнальных путей EGFR при активирующих мутациях и мутации T790M, от-

Таблица 5. Эффективность осимертиниба и гефитиниба/эрлотииниба в первой линии

Показатель	Осимертиниб	Гефитиниб/ эрлотииниб	ОР	95% ДИ	p
Объективный ответ, %	80	76	1,27	0,85–1,90	0,24
Контроль болезни, %	97	92	1,27	0,85–1,90	0,24
Длительность эффекта, мес.	17,2	8,5	–	–	–
ВВП, мес.	18,9	10,2	0,46	0,37–0,57	< 0,001
18-месячная выживаемость, %	83	71	0,63	0,45–0,88	0,007

ветственной за резистентность, представляет интерес противоопухольевый эффект осимертиниба в первой линии. При прямом сравнении с ИТК EGFR первого поколения лечебный эффект осимертиниба оказался выше, что с учетом достаточно благоприятного профиля безопасности позиционирует препарат как вариант первой линии терапии НМРЛ EGFRm независимо от статуса мутации T790M. Учитывая возможные изменения терапевтических опций в ближайшем будущем, целесообразно рассмотреть данные исследования FLAURA [22] – прямого сравнения осимертиниба с гефитинибом и эрлотиинибом в первой линии, обратив внимание на осложнения лечения.

Анализ эффективности осимертиниба (О) и гефитиниба/эрлотииниба (Г/Э) в первой линии представлен в табл. 5. На момент среза данных у 136 (49%) больных группы О и у 206 (74%) пациентов группы Г/Э были зафиксированы прогрессирование болезни или смерть. Медиана ВВП в группе О была достоверно выше – 18,9 месяца. В группе Г/Э аналогичный показатель составил 10,2 месяца. На момент анализа данных для оценки ОВ было недостаточно. Однако ОВ в течение 18 месяцев была статистически выше на фоне применения О (83 vs 71%). Результаты промежуточного анализа ОВ указывают на положительную тенденцию в отношении осимертиниба по сравнению с современным стандартом терапии ИТК EGFR (ОР 0,63; 95% ДИ 0,45–0,88; $p = 0,0068$ (NS)). Частота достижения объективного ответа была сопоставима: в группе О – 80%, в группе Г/Э – 76%. Контроль болезни

в группе О составил 97%, в группе Г/Э – 92%. Таким образом, с учетом длительности эффекта (О – 17,2 месяца, 95% ДИ 13,8–22,0; Г/Э – 8,5 месяца, 95% ДИ 7,3–9,8) и показателей ВВП преимущество имел осимертиниб.

Частота неблагоприятных событий, требовавших изменения режима (прерывание лечения или снижение дозы), отличалась незначительно в обеих группах. При этом отмена лечения реже имела место в группе О.

В целом у 70 (25%) больных группы О и 66 (24%) пациентов группы Г/Э наблюдались осложнения, приведшие к прерыванию лечения. Как правило, причинами прекращения лечения в группе О были удлинение интервала QT (8 (2,8%) больных), снижение аппетита (7 (2,5%) пациентов), диарея (7 (2,5%) больных) и пневмония (5 (1,7%) пациентов). В группе Г/Э прекращение лечения было обусловлено увеличением уровня АСТ (18 (6,5%) больных), АЛТ (12 (4,3%) пациентов), интервала QT (6 (2,2%) больных), развитием дерматита (5 (2,2%) пациентов).

В общей сложности 11 (4%) пациентов группы О и 15 (5%) группы Г/Э имели осложнения, приведшие к снижению дозы. Снижение дозы при использовании О обычно было связано с увеличением интервала QT (5 (1,7%) пациентов), Г/Э – развитием кожной токсичности (10 (3,6%) пациентов).

Неблагоприятные события, ставшие следствием прекращения лечения, в группе О наблюдались реже, чем в группе Г/Э, – 37 (13%) и 49 (18%) пациентов соответственно. Скорее всего это было обусловлено большей частотой печеночной токсичности в группе

Онкология



Таблица 6. Сердечно-легочные осложнения осимертиниба и gefитиниба/эрлотиниба

Показатель	Осимертиниб	Гefитиниб/эрлотиниб
Удлинение интервала QT	29 (10%)	13 (5%)
В том числе 1–2-й степени	23 (8%)	10 (4%)
Интерстициальный пульмонит	11 (4%)	6 (2%)
Осложнения, приведшие к смерти	6 (2%)	10 (4%)

Г/Э – 38 (14%) больных (в группе О – 27 (10%) больных).

Осложнения 3–4-й степени реже отмечались в группе О – 34 vs 45% в группе Г/Э. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями, связанными и не связанными с лечением, были сыпь/акне (58% в группе О и 78% в группе Г/Э), диарея (58 и 57% соответственно), сухость кожи (по 36% в каждой группе).

Серьезные побочные эффекты зарегистрированы у 60 (22%) больных группы О и 70 (25%) пациентов группы Г/Э. Один пациент из группы О имел серьезное неблагоприятное событие – увеличение интервала QT. Значимая интерстициальная болезнь легких зарегистрирована у шести больных группы О и четырех пациентов группы Г/Э.

Кардиологические осложнения – увеличение интервала QT зафиксированы у 29 (10%) пациентов группы О и 13 (5%) больных группы Г/Э, как правило 1-й или 2-й степени в обеих группах (табл. 6). В обеих группах максимальное изменение интервала QT по сравнению с исходным отмечалось на 12-й неделе (17,7 мсек в группе О и 10,0 мсек в группе Г/Э), затем этот показатель оставался стабильным в обеих группах. Интерстициальный пульмонит диагностирован у 11 (4%) больных группы О и 6 (2%) больных группы Г/Э. В группе О при оценке исхода пульмонита семеро из 11 пациентов были охарактеризованы как «регрессировавшие» и четверо – как «восстанавливающиеся». В группе Г/Э «регрессировавшими» были названы четверо из шести больных, «восстанавливающимися» – один, «не восстановившимся» – один.

Осложнения, приведшие к смерти пациентов, имели место у 6 (2%) больных группы О (пневмония, респираторная инфекция, инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и ишемия кишечника – по одному случаю), у 10 (4%) больных группы Г/Э (сепсис – два случая, пневмония – один, эндокардит – один, когнитивное расстройство и пневмония – один, окклюзия периферической артерии – один, одышка – один, кровохаркание – один, диарея, желудочно-кишечное кровотечение, дыхательная недостаточность и коллапс кровообращения – один, смерть без указания причины – один случай). Ни одно смертельное осложнение не расценивалось как следствие лечения О. Одно (диарея) характеризовалось как вероятно связанное с приемом Г/Э.

Таким образом, осимертиниб ассоциировался с более низкой частотой развития побочных эффектов, требовавших отмены препарата. В то же время частота прекращения лечения и частота снижения дозы из-за побочных эффектов были одинаковы в обеих группах. Хотя статистического сравнения данных безопасности в исследовании не проводилось, профиль безопасности осимертиниба был аналогичен профилю безопасности gefитиниба/эрлотиниба, но с более низкими показателями нежелательных явлений ≥ 3-й степени. При этом необходимо отметить существенно больший период продолжительности лечения осимертинибом. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность осимертиниба превосходит таковую стандартного лечения первой линии (gefитиниб/эрлотиниб).

Заключение

Настоятельно рекомендуемым лечением при НМРЛ с наличием активирующей мутации EGFR являются ИТК EGFR первого и второго поколения gefитиниб, эрлотиниб и афатиниб. Поскольку убедительных доказательств, что gefитиниб, эрлотиниб и афатиниб значительно отличаются по эффективности в первой линии лечения, нет, gefитиниб с учетом профиля безопасности, возможно, предпочтительнее. В то же время эрлотиниб или афатиниб целесообразно назначать при нарушении функции печени. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в силу более высокой эффективности афатиниб имеет преимущество перед эрлотинибом во второй линии при плоскоклеточном раке легкого.

Новый ИТК EGFR третьего поколения осимертиниб эффективен как при мутации Т790М, ответственной за резистентность к ИТК EGFR первого и второго поколения, так и при активирующих мутациях в гене EGFR. Осимертиниб продемонстрировал значительное преимущество перед существующим стандартом лечения во второй линии после прогрессирования НМРЛ EGFRm на фоне терапии ИТК EGFR, более чем вдвое увеличив ВВП.

Получены первые обнадеживающие результаты применения осимертиниба в первой линии в сравнении с эрлотинибом/geфитинибом вне зависимости от наличия мутации Т790М, что закономерно с учетом действия осимертиниба не только при мутации резистентности Т790М, но и при драйверных мутациях в гене EGFR. Значительное увеличение ВВП, а также длительности эффекта при использовании осимертиниба позволяет предположить, что препарат составит достойную конкуренцию ранее зарегистрированным ИТК EGFR в первой линии лечения. И хотя объем данных токсичности осимертиниба не так обширен, уже можно говорить о том, что новый ИТК EGFR как минимум не уступает препаратам первого и второго поколения. ☺



Литература

1. NCCN Guidelines // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
2. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_01.pdf.
3. Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. et al. Osimertinib or platinumpemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. № 7. P. 629–640.
4. Yang J.C., Sequist L.V., Zhou C. et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. № 11. P. 2103–2110.
5. Burotto M., Manasanch E.E., Wilkerson J., Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials // *Oncologist.* 2015. Vol. 20. № 4. P. 400–410.
6. Yang Z., Hackshaw A., Feng Q. et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Int. J. Cancer.* 2017. Vol. 140. № 12. P. 2805–2819.
7. Park K., Tan E.H., O'Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. № 5. P. 577–589.
8. Kuan F.C., Li S.H., Wang C.L. et al. Analysis of progression-free survival of first-line tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring leu858Arg or exon 19 deletions // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 1. P. 1343–1353.
9. Soria J.C., Felip E., Cobo M. et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 8. P. 897–907.
10. Passaro A., Di Maio M., Del Signore E. et al. Management of nonhematologic toxicities associated with different EGFR TKIs in advanced NSCLC: a comparison analysis // *Clin. Lung Cancer.* 2014. Vol. 15. № 4. P. 307–312.
11. McKillop D., Partridge E.A., Kemp J.V. et al. Tumor penetration of gefitinib (Iressa), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor // *Mol. Cancer Ther.* 2005. Vol. 4. № 4. P. 641–649.
12. Rukazenkov Y., Speake G., Marshall G. et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: similar but different? // *Anticancer Drugs.* 2009. Vol. 20. № 10. P. 856–866.
13. Sato S., Kurishima K., Miyazaki K. et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer patients undergoing dose reduction and those with a low body surface area // *Mol. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 2. № 4. P. 604–608.
14. Takashima N., Kimura T., Watanabe N. et al. Prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received erlotinib treatment and subsequent dose reduction due to skin rash // *Onkologie.* 2012. Vol. 35. № 12. P. 747–752.
15. Yeo W.L., Riely G.J., Yeap B.Y. et al. Erlotinib at a dose of 25 mg daily for non-small cell lung cancers with EGFR mutations // *J. Thorac. Oncol.* 2010. Vol. 5. № 7. P. 1048–1053.
16. Satoh H., Inoue A., Kobayashi K. et al. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations // *J. Thorac. Oncol.* 2011. Vol. 6. № 8. P. 1413–1417.
17. Sim S.H., Keam B., Kim D.W. et al. The gefitinib dose reduction on survival outcomes in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 140. № 12. P. 2135–2142.
18. Yang J.J., Zhou Q., Yan H.H. et al. A randomized controlled trial of erlotinib versus gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (CTONG0901) // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10. Suppl. 2. P. S321.
19. Yang J.J., Zhou Q., Yan H.H. et al. A phase III randomized controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced nonsmall cell lung cancer with EGFR mutations // *Br. J. Cancer.* 2017. Vol. 116. № 5. P. 568–574.
20. Socinski M.A., Villaruz L.C., Ross J. et al. Understanding mechanisms of resistance in the epithelial growth factor receptor in non-small cell lung cancer and the role of biopsy at progression // *Oncologist.* 2017. Vol. 22. № 1. P. 3–11.
21. Odogwu L., Mathieu L., Goldberg K.B. et al. FDA benefit/risk assessment of osimertinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor T790M mutation // *Oncologist.* 2017. [Epub ahead of print].
22. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 2. P. 113–125.

Comparative Analysis of Negative Events of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Ye.I. Borisova, S.L. Gutorov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

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

On the basis of the available literature data, the side effects of EGFR tyrosine kinase inhibitors were compared. Used not only the results of randomized studies directly devoted to the comparison of drugs, but also the data of major meta-analyses, the most closed to routine clinical practice.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR tyrosine kinase inhibitors, erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib



Тагриссо: новые возможности таргетной терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с подтвержденным статусом мутации T790M в гене EGFR

Рак легкого в силу высокой распространенности в популяции и неблагоприятного прогноза всегда представлял актуальную проблему здравоохранения. Сегодня с обнаружением драйверных мутаций и разработкой новых препаратов таргетной терапии появилась возможность увеличить продолжительность жизни больных и улучшить ее качество. На симпозиуме «Главные новости в лечении НМРЛ EGFRm: новые возможности молекулярной диагностики и таргетной терапии» эксперты проанализировали эффективность нового ингибитора тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) третьего поколения осимертиниба (Тагриссо) в лечении больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией T790M в гене EGFR.



Профессор, д.м.н.
С.А. Тюляндин

Основные вехи в диагностике и лечении пациентов с НМРЛ EGFRm

левого процесса. Как отметил Сергей Алексеевич ТЮЛЯНДИН, д.м.н., профессор, заместитель директора, заведующий отделением клинической фармакологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), первые успехи в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) связаны с применением таргетных препаратов. Впервые мутации в гене EGFR были обнаружены в 2004 г. у пациентов,

ответивших на таргетную терапию gefitinibом (Ирессой). Тогда было установлено, что препарат Иресса эффективно блокирует тирозинкиназу мутированного EGFR и увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) до десяти месяцев, медиану общей выживаемости – до 20 месяцев¹⁻⁵. Подтверждение тому – результаты исследования IPASS, продемонстрировавшие преимущество Ирессы перед двухкомпонентной химиотерапией при НМРЛ с мутациями в гене EGFR⁵. В августе 2011 г. препарат Иресса был одобрен Министерством здравоохранения и социального разви-

Появление новых знаний о молекулярных механизмах онкогенеза способствовало разработке лекарственных средств, направленных на подавление опухо-

¹ Han J.Y., Park K., Kim S.W. et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 10. P. 1122–1128.

² Haspinger E.R., Agustoni F., Torri V. et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2015. Vol. 94. № 2. P. 213–227.

³ Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. № 2. P. 121–128.

⁴ Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 10. P. 947–957.

⁵ Wu Y.L., Saijo N., Thongprasert S. et al. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC // Lung Cancer. 2017. Vol. 104. P. 119–125.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

тия РФ в качестве терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутациями в гене EGFR.

Мутации в гене EGFR стали рассматривать как прогностический маркер чувствительности НМРЛ к таргетной терапии препаратом Иресса. По инициативе компании AstraZeneca в 2010 г. началось наблюдательное исследование EPICLIN для оценки частоты встречаемости мутаций в гене EGFR у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого в Российской Федерации. В 2011 г. стартовала программа по совершенствованию молекулярной диагностики в Российской Федерации, в рамках которой осуществляется молекулярно-генетическое тестирование на определение мутаций в гене EGFR⁶.

В настоящее время тестирование мутаций гена EGFR проводится в 22 молекулярно-генетических лабораториях онкологических уч-

реждений 85 российских регионов. С 2011 г. в нашей стране протестировано около 30 000 больных распространенным НМРЛ на наличие мутаций в гене EGFR⁷.

По словам профессора С.А. Тюляндина, с появлением на фармацевтическом рынке препарата Иресса (гефитиниб) возможности лечения больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR значительно расширились. Однако эффект ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR первого и второго поколения, к сожалению, не так продолжителен, как хотелось бы. К ИТК EGFR первого и второго поколения примерно через 8–14 месяцев развивается резистентность опухолевых клеток, в 60% случаев обусловленная вторичной мутацией T790M в гене EGFR^{8–10}. В результате вторичной мутации меняется пространственная структура белка, противоопухолевый препарат утрачивает способность связываться и ингибировать активность тиро-

зинкиназы. Назрела острая необходимость создания препаратов, способных работать даже в случае появления опухолевого клона с вторичной мутацией резистентности. Таким препаратом стал осимертиниб (Тагриссо). Осимертиниб блокирует тирозинкиназу рецептора EGF как при наличии активирующих мутаций (del19 или L858R), так и при мутации T790M в гене EGFR, отвечающей за резистентность к ИТК EGFR первого и второго поколения^{11–15}.

В октябре 2017 г. препарат Тагриссо (осимертиниб) был зарегистрирован в России для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией T790M в гене EGFR. «Мы ежегодно обновляем клинические рекомендации. Скорее всего в 2018 г. в новые рекомендации Российского общества клинической онкологии будет включен и осимертиниб», – уточнил профессор С.А. Тюляндин в заключение.

Меня алгоритмы терапии НМРЛ EGFRm через инновации в молекулярной диагностике

Выявление мутации в гене EGFR в качестве будущей мишени для препарата гефитиниб можно с полным основанием считать одним из главных событий в клинической онкологии последнего десятилетия. На это в начале выступления обра-

тил внимание заведующий отделом биологии опухолевого роста Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор кафедры онкологии Северо-Западного университета им. И.И. Мечникова, руководи-



Профессор, д.м.н.
Е.Н. Имянитов

⁶ Vergnenègre A., Carrato A., Thomas M. et al. Real-world healthcare resource utilization in a European non-small cell lung cancer population: the EPICLIN-Lung study // Curr. Med. Res. Opin. 2014. Vol. 30. № 3. P. 463–470.

⁷ www.cancergenome.ru/mutations/EGFR/T790M/

⁸ Bedard P.L., Hansen A.R., Ratain M.J., Siu L.L. Tumour heterogeneity in the clinic // Nature. 2013. Vol. 501. № 7467. P. 355–364.

⁹ Socinski M.A., Villaruz L.C., Ross J. et al. Understanding mechanisms of resistance in the epithelial growth factor receptor in non-small cell lung cancer and the role of biopsy at progression // Oncologist. 2017. Vol. 22. № 1. P. 3–11.

¹⁰ Wu S.G., Liu Y.N., Tsai M.F. et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 11. P. 12404–12413.

¹¹ Goss G., Tsai C.M., Shepherd F.A. et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 12. P. 1643–1652.

¹² Yang J.C., Ahn M.J., Kim D.W. et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA Study Phase II Extension Component // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. № 12. P. 1288–1296.

¹³ Yang J.C.H., Kim D.W., Kim S.W. et al. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from BLOOM, a phase I study // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. Suppl. Abstr. 9002.

¹⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-004492 от 18.10.2017.

¹⁵ Регистрационное удостоверение препарата Тагриссо® // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baae-ca2fd4b840eb&t=d9475238-99a6-414f-915e-332f757a631c (дата обращения 28.10.2017).



тель кафедры медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, член-корреспондент РАН Евгений Наумович ИМЯНИТОВ.

ИТК EGFR, к которым относятся гефитиниб, блокируют АТФ-связывающий домен EGFR и тем самым ингибируют передачу сигнала от этого рецептора. ИТК EGFR высокоэффективны в отношении опухолей с мутацией в киназном домене рецептора, кодируемом экзонами 18–21 гена EGFR. Выявление пациентов с генетическими альтерациями EGFR приобрело новое значение после того, как в нескольких исследованиях была показана высокая для НМРЛ эффективность монотерапии ИТК у пациентов с выявленной мутацией в гене EGFR. В исследовании V.M. Moiseyenko и соавт., посвященном оценке эффективности гефитиниба в первой линии терапии, у всех пациентов с аденокарциномой легкого и мутациями в гене EGFR наблюдались ответ на терапию или стабилизация процесса¹⁶. Это свидетельствовало о том, что определение мутаций в гене EGFR – необходимый тест при отборе больных НМРЛ для назначения ИТК EGFR.

Следует отметить, что к наиболее частым мутациям относятся делеции в 19-м экзоне (46%) и точечная мутация L858R в 21-м экзоне

(37,5%). Остальные мутации EGFR встречаются намного реже.

До недавнего времени стандартные подходы к лечению больных раком легкого предусматривали смену препаратов в случае прогрессирования опухолевого процесса. Общая продолжительность жизни пациентов, получавших химиотерапию после прогрессирования, достигала 14 месяцев. В то же время у больных, продолжавших на фоне прогрессирования заболевания лечение гефитинибом, общая выживаемость превышала 29 месяцев¹⁷. Таким образом, благодаря появлению гефитиниба и обнаружению мутаций EGFR догмы в онкологии, долгое время казавшиеся неизблевыми, были пересмотрены. В частности, изменился подход к назначению и отмене таргетных препаратов. Однако, несмотря на высокую частоту объективных ответов (ЧОО) и длительную по сравнению с химиотерапией ВБП, у пациентов через 8–14 месяцев отмечается прогрессирование болезни на фоне ИТК EGFR^{8–10}. Наиболее частой причиной резистентности (свыше 50% случаев) считается вторичная мутация в гене EGFR – T790M.

Тагриссо – новый ИТК EGFR для таргетной терапии НМРЛ с мутацией T790M в гене EGFR. Он избирательно действует как при активирующих мутациях в гене EGFR, так и при мутации резистентности

T790M¹⁸. Следовательно, Тагриссо – препарат двойного действия, который ингибирует тирозинкиназу рецептора EGF при исходной мутации и модифицированной вследствие мутации резистентности формы рецептора¹⁹.

В исследовании P.A. Jänne и соавт. (2015 г.) продемонстрирована эффективность осимертиниба у больных раком легкого с резистентностью к гефитинибу, эрлотинибу или афатинибу. У пациентов с мутацией T790M осимертиниб показал высокую эффективность²⁰. Таким образом, молекулярно-генетическое тестирование для определения мутационного статуса после прогрессирования заболевания на ИТК EGFR является на данный момент неоспоримой составляющей алгоритма лечения пациента с распространенным НМРЛ^{21,22}. По мнению Е.Н. Имяникова, оптимальной опцией в данной ситуации будет жидкостная биопсия, основанная на анализе циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови^{23,24}. Трудности проведения подобного теста связаны с недостаточной чувствительностью метода, непривычной для врачей процедурой, требующей отработки логистики забранного материала. Золотым стандартом остается повторная биопсия, но ее применение ограничено, поскольку может быть связано со сложностями технического характера из-за мало доступной ло-

¹⁶ Moiseyenko V.M., Prochenko S.A., Levchenko E.V. et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma // *Onkologie*. 2010. Vol. 33. P. 231–238.

¹⁷ Moiseyenko F.V., Moiseyenko V.M., Aleksakhina S.N. et al. Survival outcomes in EGFR mutation-positive lung cancer patients treated with gefitinib until or beyond progression // *Oncol. Res. Treat.* 2016. Vol. 39. № 10. P. 605–614.

¹⁸ Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. et al. Osimertinib or platinum-pemetrexid in EGFR T790M-positive lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. № 7. P. 629–640.

¹⁹ Cross D.A.E., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer // *Cancer Discov.* 2014. Vol. 4. P. 1046–1061.

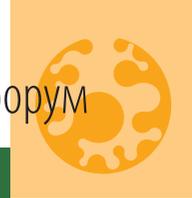
²⁰ Jänne P.A., Yang J.C., Kim D.W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 18. P. 1689–1699.

²¹ NCCN Guidelines // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

²² Novello S., Barlesi F., Califano R. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. Suppl. 5. P. v1–v27.

²³ Diaz L.A.Jr., Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 6. P. 579–586.

²⁴ Gadgeel S., Karlovich C., Melnikova V. et al. Assessment of EGFR mutations in matched urine, plasma and tumor tissue in NSCLC patients treated with rociletinib (CO-1686) [abstract] // *Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics*. Philadelphia, 2015.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

кализации опухоли либо метастаза и/или тяжелого состояния больного²⁵. Кроме того, данный метод не учитывает возможность опухолевой гетерогенности⁸.

Жидкостная биопсия малоинвазивна и может использоваться для определения молекулярно-генетического профиля опухоли у больных НМРЛ с приобретенной резистентностью к ИТК EGFR. При выявлении мутации T790M в плазме пациенту назначают ИТК EGFR третьего поколения.

Отсутствие мутации T790M следует подтвердить или опровергнуть на основании результатов биопсии. Положительный результат на наличие мутации T790M служит основанием для назначения осимертиниба, отрицательный – для проведения химиотерапии или альтернативной терапии⁷.

Резюмируя сказанное, профессор Е.Н. Имянитов подчеркнул:

- выявление мутации T790M на момент прогрессирования

НМРЛ имеет большое клиническое значение;

- высока вероятность, что молекулярно-генетический анализ плазмы окажется информативным;
- обязателен тест на исходную драйверную мутацию (del19 или L858R) в гене EGFR для контроля.

В случае неинформативности тестирования плазмы рекомендуется молекулярно-генетический анализ гистологического или цитологического образца опухоли.

Резистентность к ИТК EGFR: пути решения и новые возможности

Целесообразность назначения таргетной терапии больным НМРЛ с выявленными мутациями сомнений не вызывает. Профессор Federico Cappuzzo (Италия) рассмотрел эффективную опцию первой линии терапии метастатического НМРЛ, последовательность применения лечебных подходов, оптимальный вариант терапии НМРЛ с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС), проанализировал возможность сочетания таргетной терапии и иммунотерапии.

Несомненно, в отличие от химиотерапии ИТК EGFR первого и второго поколения, к которым относятся gefitinib, erlotinib и afatinib, демонстрируют более высокую эффективность при НМРЛ с мутациями в гене EGFR в отношении ВВП, ЧОО и общей выживаемости (ОВ). Это подтверждается результатами многочисленных исследований III фазы, продемонстрировавшими преимущество ИТК EGFR перед химиотерапией^{2, 26}.

Какой препарат предпочтителен? В сравнительном исследовании Y. Urata и соавт. (2016 г.)²⁷ сравнивали эффективность gefitinib и erlotinib

ниба во второй линии терапии у пациентов с поздними стадиями НМРЛ. Подавляющее большинство больных (71%) имели мутации в гене EGFR. Данные показали сопоставимую эффективность двух препаратов по показателям ОВ и ВВП независимо от статуса мутации в гене EGFR.

В исследовании LUX-Lung 7 сравнивали эффективность афатиниба и gefitinib²⁸. Значимых различий между препаратами в увеличении ЧОО и ОВ не получено. Важно, что эффективность препаратов была сопоставимой у пациентов с делециями в 19-м экзоне гена EGFR. Сравнение профилей токсичности препаратов выявило более высокую частоту случаев кожной сыпи и диареи в группе афатиниба и повышение уровней трансаминаз в группе gefitinib.

Таким образом, все три препарата характеризуются схожей эффективностью у больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR, но разным профилем токсичности.

Как уже отмечалось, известно несколько механизмов резистентности к ИТК EGFR первого и второго поколения. В меньшей степени это может



Профессор
F. Cappuzzo

быть обусловлено трансформацией в мелкоклеточный рак, амплификацией MET или HER2, в большей степени (до 60%) – мутацией в гене EGFR T790M⁸⁻¹⁰.

Чтобы выбрать оптимальную терапевтическую опцию, необходимо определить мутационный статус у больного. Стандартом является биопсия, которую при прогрессировании рака легкого выполнить непросто. Минимальной инвазивностью характеризуется жидкостная биопсия. Согласно последним рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть), при

²⁵ Chouaid C., Dujon C., Do P. et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: a prospective multicenter study in a real-world setting (GPEC study 12-01) // Lung Cancer. 2014. Vol. 86. № 2. P. 170–173.

²⁶ Russo A., Franchina T., Ricciardi G.R.R. et al. Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: where are we now and where are we going // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 117. P. 38–47.

²⁷ Urata Y., Katakami N., Morita S. et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 27. P. 3248–3257.

²⁸ Paz-Ares L., Tan E.H., O'Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. № 2. P. 270–277.



отрицательном результате молекулярно-генетического анализа плазмы рекомендовано проведение биопсии опухоли и молекулярно-генетическое тестирование полученного при биопсии материала²¹.

На борьбу с резистентностью, обусловленной мутацией T790M в гене EGFR, направлен осимертиниб – необратимый ИТК EGFR, действующий и при активирующих мутациях в гене EGFR, и при мутации резистентности T790M. Препарат продемонстрировал хорошую эффективность в доклинических испытаниях: на фоне его применения отмечалось уменьшение опухоли в ксенотрансплантатных моделях с мутациями EGFRm и T790M *in vivo*¹⁹.

Клиническую эффективность осимертиниба у больных НМРЛ с активирующей мутацией в гене EGFR и резистентностью к ИТК EGFR первого и второго поколения, обусловленной мутацией T790M, изучали в рандомизированных исследованиях AURA (I–III фазы). Осимертиниб продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость у больных с резистентностью НМРЛ к ИТК

EGFR первого и второго поколения вследствие мутации T790M. Кроме того, осимертиниб достоверно увеличивал медиану ВВП по сравнению со стандартной химиотерапией¹⁸.

Осимертиниб признан стандартом второй линии терапии у больных НМРЛ с активирующей мутацией гена EGFR и резистентностью к ИТК EGFR первого и второго поколения вследствие мутации T790M^{21,22}.

В реальной клинической практике после стандартной терапии ИТК EGFR первой линии 2/3 пациентов во второй линии получают химиотерапию или симптоматическую терапию и только 1/3 больных – осимертиниб. Следовательно, эффективная терапевтическая опция применяется у небольшой группы больных.

У больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR в 40–50% случаев развиваются метастазы в головном мозге, что негативно влияет на качество и продолжительность их жизни^{29,30}. В связи с этим не лишним будет напомнить еще одну особенность осимертиниба: в отличие от gefитиниба, эрлотиниба и афатиниба он способен проникать через гематоэнцефалический барьер

и высокоэффективен при метастазах в головном мозге^{13, 19, 31–33}. В исследовании AURA3 показана способность осимертиниба эффективнее по сравнению с химиотерапией увеличивать медиану ВВП у больных с метастазами в ЦНС (8,5 против 4,2 месяца)³⁴.

К новым методикам лечения НМРЛ относится применение ингибиторов иммунных контрольных точек, одним из биомаркеров эффективности которых считается экспрессия PD-L1. Между тем PD-L1 зачастую не экспрессируется при наличии активирующих мутаций в гене EGFR. По мнению профессора F. Cappuzzo, с практической точки зрения пациенту с мутациями в гене EGFR прежде всего следует назначать терапию ИТК EGFR, а иммунотерапию использовать в качестве дополнительной опции.

Подводя итог, профессор F. Cappuzzo подчеркнул, что осимертиниб – новый стандарт терапии для больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR и мутацией резистентности T790M. Препарат эффективен при метастазах в головном мозге. Оптимальная последовательность назначения ИТК EGFR требует дополнительного изучения.

Программа клинических исследований Тагриссо (осимертиниба)



Ю.Э. Рукаженков

Медицинской директором направления «Онкология» глобального подразделения по исследованиям и разработкам компании «АстраЗенека» (Великобритания) Юрий Эдуардович РУКАЖЕНКОВ ознакомил участников симпозиума с результатами доклинических и клинических исследований эффективности и без-

опасности осимертиниба, послужившими основанием для регистрации препарата в США, Европе и России. Осимертиниб является пероральным необратимым ИТК EGFR – первым ИТК EGFR третьего поколения для лечения больных местнораспространенным или метастатическим раком легкого с мутацией T790M в гене EGFR с про-

²⁹ Magnuson W.J., Lester-Coll N.H., Wu A.J. et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. № 10. P. 1070–1077.

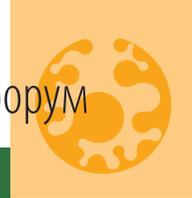
³⁰ Park S.J., Kim H.T., Lee D.H. et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation // Lung Cancer. 2012. Vol. 77. № 3. P. 556–560.

³¹ De Vries N.A., Buckle T., Zhao J. et al. Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP // Invest. New Drugs. 2012. Vol. 30. № 2. P. 443–449.

³² Gerber N.K., Yamada Y., Rimmer A. et al. Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. Vol. 89. № 2. P. 322–329.

³³ Wu Y.L., Yang J., Zhou C. et al. BRAIN: a phase III trial comparing WBI and chemotherapy with icotinib in NSCLC with brain metastases harboring EGFR mutations (CTONG 1201) // J. Thorac. Oncol. 2017. Vol. 12. № 1. P. S6.

³⁴ Papadimitrakopoulou V., Long W.-Y., Ahn M.-J. et al. Randomized phase III study of osimertinib vs platinum-pemetrexed for EGFR T790M-positive advanced NSCLC (AURA3) // J. Thorac. Oncol. 2017. Abstr. PL03.03.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

грессированием заболевания на фоне терапии ИТК EGFR. В большинстве случаев резистентность НМРЛ к терапии обусловлена вторичной мутацией в гене EGFR вследствие замены треонина метионином в позиции 790 в 20-м экзоне. В результате более громоздкая метиониновая цепь создает стерическое препятствие и мешает доступу к участку связывания АТФ, что обеспечивает устойчивость клеток опухоли к воздействию ИТК EGFR. Кроме того, T790M повышает аффинитет рецептора к АТФ, поскольку эрлотиниб и gefitinib обратимо связываются с EGFR и конкурируют с АТФ за связывание с тирозинкиназным доменом рецептора. Повышенный аффинитет к АТФ приводит к снижению активности ИТК. Химическая структура осимертиниба отличается от таковой ИТК EGFR первого и второго поколения¹⁹.

В доклинических исследованиях особое внимание уделялось поиску оптимальной структуры молекулы для того, чтобы препарат селективно воздействовал на тирозинкиназу как в клетках с активирующими мутациями в гене EGFR, так и в клетках с мутацией резистентности T790M. Кроме того, была определена наиболее эффективная доза осимертиниба, обеспечившая уменьшение опухоли в ксенотрансплантатных моделях с мутациями EGFRm и T790M *in vivo*¹⁹. После фармакокинетического расчета была выбрана минимальная доза осимертиниба 20 мг.

Исследование AURA, стартовавшее в 2013 г., включало исследование I фазы (когорты эскалации доз и экспансии доз) и II фазы (когорты исследования терапевтической дозы)¹². В когортах эскалации и экспансии доз исследовали безопасность, переносимость, эффективность и фармакокинетику осимертиниба у пациентов с НМРЛ EGFRm или предшествующей пользой от ИТК EGFR в разных дозах: от 20 до 240 мг.

Значительное уменьшение опухоли имело место во всех когортах больных НМРЛ даже при использовании препарата в минимальной дозе 20 мг. Согласно результатам исследования I фазы AURA, доза 80 мг была определена как наиболее безопасная и эффективная. Полученные данные послужили основанием для проведения исследования II фазы. Когорта исследования терапевтической дозы включала в том числе больных НМРЛ с резистентностью к ИТК EGFR. Тестирование на определение статуса мутации T790M являлось обязательным и проводилось централизованно. В исследовании AURA II фазы (AURA extension (n=201) и AURA2 (n=210))¹¹ оценивали безопасность (по общим критериям терминологии Национального института рака (CTCAE), версия 4.0) и эффективность осимертиниба 80 мг один раз в сутки у больных распространенным НМРЛ с наличием мутации гена EGFR с развившейся резистентностью к ИТК EGFR.

Объединенные результаты исследований II фазы продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность препарата Тагриссо: медиана ВВП составила 11 месяцев, ЧОО – 66%, медиана длительности ответа – 12,5 месяца, что послужило основанием для

получения неполной лицензии на препарат в США и других странах. Сыпь, диарея, сухость кожи и паронихия были наиболее распространенными нежелательными явлениями – 167 (41%), 157 (38%), 125 (30%) и 118 (29%) пациентов соответственно. Такие нежелательные явления, как интерстициальная пневмония, увеличение интервала QT, зарегистрированы менее чем в 1–2% случаев³⁵.

В рандомизированном исследовании III фазы AURA^{3,34} сравнивали осимертиниб и платиносодержащую химиотерапию у больных НМРЛ с подтвержденным статусом мутации T790M в гене EGFR при прогрессировании на ИТК EGFR в первой линии терапии. Критериями включения в исследование были возраст 18 лет и старше, гистологически или цитологически подтвержденный НМРЛ, местно-распространенный или метастатический НМРЛ, радиологически подтвержденная прогрессия заболевания на первой линии терапии ИТК EGFR, без дальнейшего лечения, подтвержденный статус мутации T790M. К участию допускались пациенты с наличием стабильных бессимптомных метастазов в ЦНС. 419 пациентов в соотношении 2:1 были рандомизированы в группу осимертиниба (n=279) и группу

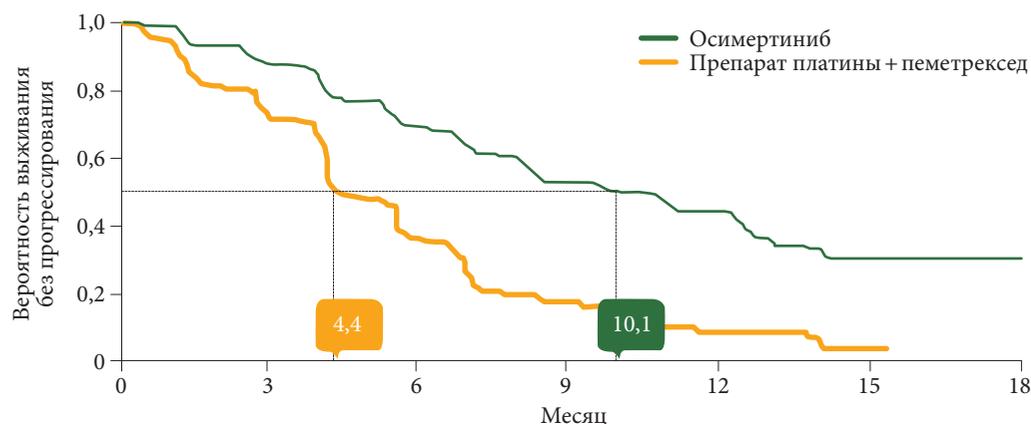


Рис. 1. Первичная конечная точка исследования AURA3: выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя

³⁵ Yang J., Ramalingam S.S., Jänne P.A. et al. LBA2_PR: osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated phase 1 (P1) and pooled phase 2 (P2) results // J. Thorac. Oncol. 2016. Vol. 11. № 4. Suppl. P. S152–153.

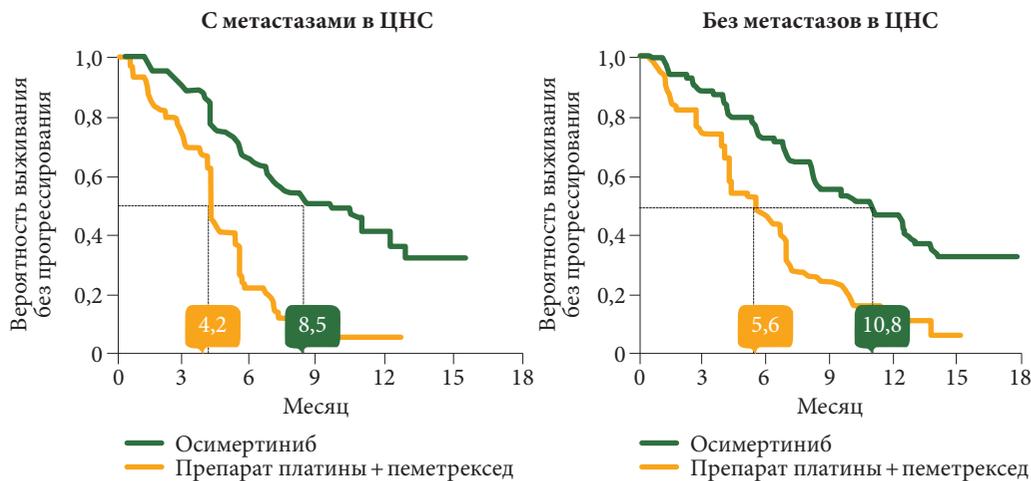


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия метастазов в ЦНС

химиотерапии (комбинация пеметрекседа с препаратами платины) (n = 140)^{18, 34}.

Пациенты в группе химиотерапии могли перейти на осимертиниб 80 мг один раз в сутки после радиологически подтвержденного прогрессирования заболевания на основании критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST) версии 1.1.

Демографические и прочие исходные характеристики были сбалансированы между группами. Более 30% больных каждой группы имели метастазы в ЦНС.

Медиана ВВП (первичная конечная точка) по оценке исследователя составила 10,1 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 8,3–12,3) в группе осимертиниба и 4,4 месяца

(95% ДИ 4,2–5,6) в группе химиотерапии (отношение рисков (ОР) 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; p < 0,001).

Преимущество в группе осимертиниба по показателю ВВП отмечалось во всех подгруппах (ОР < 0,50 для каждой подгруппы) (рис. 1).

Анализ в подгруппах показал более значимое увеличение медианы ВВП у больных с метастазами в ЦНС – 8,5 месяца (95% ДИ 6,8–12,3) в группе осимертиниба и 4,2 месяца (95% ДИ 4,1–5,4) в группе химиотерапии (ОР 0,32; 95% ДИ 0,21–0,49).

Аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов без метастазов в ЦНС: 10,8 против 5,6 месяца (рис. 2).

ЧОО составила 71% в группе осимертиниба и 31% в группе химиотерапии, медиана продолжительности ответа – 9,7 и 4,1 месяца

соответственно³⁴. Осимертиниб по сравнению с химиотерапией показал лучшую переносимость и профиль безопасности, о чем свидетельствовала частота нежелательных явлений 3–4-й степени: 23 против 47%^{18, 34}.

На основании результатов исследования AURA3 ученые пришли к заключению:

- осимертиниб имеет статистически значимое преимущество по эффективности перед платиносодержащей химиотерапией (ОР ВВП 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; p < 0,001; медиана ВВП по оценке исследователя – 10,1 против 4,4 месяца; ЧОО – 71 против 31%; отношение шансов 5,39; 95% ДИ 3,47–8,48; p < 0,001);
- осимертиниб эффективен у пациентов как с метастазами, так и без метастазов в ЦНС;
- осимертиниб ассоциируется с более низкой частотой нежелательных явлений 3–4-й степени по сравнению с режимом, включающим пеметрексед и препарат платины.

Сказанное позволяет рассматривать осимертиниб в качестве нового стандарта терапии НМРЛ с подтвержденным статусом мутации T790M после прогрессирования заболевания на фоне терапии ИТК EGFR первого и второго поколения. В заключение Ю.Э. Руказенков отметил, что результаты исследования AURA3 послужили основанием для регистрации препарата Тагриссо во многих странах мира, в том числе в России³⁴.



Профессор, д.м.н.
В.М. Моисеенко

Новые алгоритмы терапии и передовая практика: лечение пациентов с приобретенной резистентностью к ИТК EGFR

Так называемый генетический портрет аденокарциномы легких в европейской популяции представлен мутациями в гене EGFR в 18–20% случаев, в азиатской популяции – в 50–60%³⁶. По данным Владимира Михайловича МОИСЕЕНКО, руководителя Санкт-Петербургского клини-

ческого научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора, в Санкт-Петербурге 19,8% больных аденокарциномой имеют мутацию в гене EGFR. Результаты ряда клинических исследований, избирательно



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

включавших больных с мутацией в гене EGFR, показали практически 100-процентную ЧОО на терапию препаратом Иресса. Это подтверждают и данные исследования V.M. Moiseyenko и соавт. У 25 больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR (del19 и L858R) медиана ВВП достигала 262 дня, а медиана ОВ – 474 дня¹⁶. M.G. Kris и соавт. (2014 г.) пришли к выводу, что терапия ИТК EGFR в первой линии у пациентов с геномными нарушениями более чем на год увеличивает медиану ОВ³⁷.

Установлено, что у больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR после года терапии ИТК EGFR (медиана ВВП – 8–13,6 месяца) развивается резистентность к терапии, чаще связанная с мутацией T790M (51–68%). Как уже отмечалось, вторичная мутация T790M в гене EGFR сопровождается повышением сродства рецептора к АТФ с последующей потерей активности ИТК EGFR первого поколения³⁸. Кроме того, T790M не позволяет ИТК EGFR связываться с рецептором EGF, поскольку более громоздкая метионинная цепь создает стерическое препятствие и мешает доступу к участку связывания АТФ^{19, 39, 40}. В этой ситуации активность проявляет препарат Тагриссо (осимертиниб).

Препарат Тагриссо активен как при активирующих мутациях, так и при мутации резистентности T790M в гене EGFR. Важно, что Тагриссо демонстрирует очень низкую активность (в 200 раз ниже) в отношении

дикого типа рецептора EGF, что обуславливает лучший профиль переносимости¹⁹.

В рандомизированном исследовании III фазы AURA3 сравнивали эффективность и безопасность осимертиниба и двухкомпонентной химиотерапии у пациентов с НМРЛ и подтвержденным статусом EGFR T790M. Результаты терапии осимертинибом оказались впечатляющими: на фоне применения препарата медиана ВВП в 2,5 раза превысила таковую при использовании химиотерапии^{18, 34}.

В настоящее время препарат Тагриссо входит в международные стандарты лечения больных НМРЛ EGFRm с резистентностью к ИТК EGFR вследствие мутации T790M^{21, 22}.

Определение механизма приобретенной резистентности вошло в последние рекомендации NCCN и RUSSCO (2017 г.)^{21, 41}. Проводить молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации T790M при первых признаках прогрессирования НМРЛ с мутациями в гене EGFR на фоне применения ИТК EGFR первого и второго поколения рекомендуется с использованием образцов плазмы (жидкостная биопсия) и образцов ткани (повторная биопсия). С октября 2017 г. тестирование на наличие мутации T790M на территории Российской Федерации доступно в рамках программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ»^{7, 41}.

Следует отметить, что пациенты уже имели возможность получать препарат Тагриссо в рамках программы раннего доступа, стартовавшей в нашей стране в ноябре 2016 г. В ней участвовали около 50 больных НМРЛ T790M EGFRm из медицинских центров 12 российских городов. Ученые, используя осимертиниб при НМРЛ с мутацией T790M, убедились в его эффективности в условиях реальной клинической практики. Профессор В.М. Моисеенко рассмотрел клинический случай.

У пациентки 53 лет с выявленным раком верхней доли правого легкого (T4N2M1a) молекулярно-генетическое тестирование позволило выявить мутацию в гене EGFR – делецию в 19-м экзоне. Больная жаловалась на одышку, боль и кашель. После месячной терапии gefitinibом симптомы плеврита, болевой синдром, одышка были купированы. Кроме того, первичная опухоль значительно уменьшилась в размерах. Положительная тенденция в отношении опухолевого процесса отмечалась и через три месяца терапии gefitinibом и сохранялась на протяжении 21 месяца.

Спустя 21 месяц были обнаружены метастатическое поражение грудной стенки, метастазы в печени и увеличение первичного опухолевого очага. Результаты биопсии из метастатического очага в грудной стенке подтвердили наличие мутации T790M. В Министерство здравоохранения РФ был направ-

Онкология

³⁶ Alamangeer et al., 2013.

³⁷ Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs // JAMA. 2014. Vol. 311. № 19. P. 1998–2006.

³⁸ Yun C.H., Mengwasser K.E., Toms A.V. et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. № 6. P. 2070–2075.

³⁹ Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19. № 8. P. 2240–2247.

⁴⁰ Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 8. P. 786–792.

⁴¹ Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_01.pdf.



лен запрос о разрешении ввоза на территорию РФ препарата для конкретной больной. Через два месяца (за это время метастатический процесс в печени быстро прогрессировал) была начата терапия осимертинибом (Тагриссо).

Через два месяца терапии осимертинибом отмечались значимое уменьшение метастазов в печени и улучшение общего состояния пациентки. Она принимает осимертиниб уже шесть месяцев, самочувствие хорошее. Какова оптимальная последовательность терапии НМРЛ с мутациями в гене EGFR? По словам профессора В.М. Моисеенко, алгоритм лечения предусматривает назначение ИТК EGFR первого или второго поколения с эффектом в среднем 8–13,6 ме-

сяца до прогрессирования^{42–48} и после подтверждения мутации T790M назначение препарата Тагриссо, который позволит увеличить ВБП еще в среднем на десять месяцев. Фактически речь идет о дополнительных 23–24 месяцах жизни больных раком легкого. Это колоссальный прогресс, особенно по сравнению с прежними пятью-шестью месяцами ожидаемой продолжительности жизни при раке легкого на фоне химиотерапии. В настоящее время рассматривается возможность применения ИТК EGFR третьего поколения, к которым относится осимертиниб, в качестве первой линии терапии, что может увеличить ВБП до 22 месяцев, а вместе с последующей химиотерапией – до 27 месяцев.

Профессор В.М. Моисеенко акцентировал внимание еще на одном преимуществе препарата Тагриссо – удобной форме дозирования. Тагриссо – это одна таблетка 80 мг, которая применяется перорально один раз в сутки независимо от приема пищи¹⁴. При необходимости таблетку можно растворить в воде или ввести через назogaстральный зонд.

Резюмируя сказанное, докладчик констатировал, что появление новых таргетных препаратов и переход с одного вида терапии на другой способствуют трансформации НМРЛ с мутациями в хроническое заболевание, что существенно увеличивает продолжительность жизни больных и улучшает ее качество.

Заключение

Проведение молекулярно-генетической диагностики опухоли у пациентов с НМРЛ в дополнение к гистологическому исследованию позволяет спрогнозировать течение и прогноз заболевания и выбрать оптимальную тактику лечения, а именно использовать молекулярно направленные препараты.

Препарат Тагриссо (осимертиниб) – первый необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR

третьего поколения для лечения больных местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией T790M в гене EGFR.

Препарат Тагриссо высокоэффективен у пациентов с резистентностью к ИТК EGFR первого и второго поколения вследствие мутации T790M. Тагриссо характеризует благоприятные профили безопасности и переносимости.

Согласно результатам клинических исследований, при использовании осимертиниба (Тагриссо) у пациентов с распространенным или метастатическим раком легкого и выявленной мутацией T790M в гене EGFR, в том числе у пациентов с метастазами в головном мозге, медиана ВБП в два раза превышает таковую при химиотерапии.

Таким образом, появление в арсенале онкологов высокоэффективного таргетного препарата Тагриссо (осимертиниба) открывает новую страницу в истории лечения рака легкого. ☺

⁴² Douillard J.Y., Ostoros G., Cobo M. et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study // Br. J. Cancer. 2014. Vol. 110. № 1. P. 55–62.

⁴³ Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 25. P. 2380–2388.

⁴⁴ Yoshioka H., Mitsudomi T., Morita S. et al. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 15. Suppl. Abstr. 8117.

⁴⁵ Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 27. P. 3327–3334.

⁴⁶ Wu Y.L., Zhou C., Liang C.K. et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 9. P. 1883–1889.

⁴⁷ Yang J.J., Zhou Q., Yan H.H. et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations // Br. J. Cancer. 2017. Vol. 116. № 5. P. 568–574.

⁴⁸ Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 2. P. 213–222.

ЭФФЕКТИВНЫЙ

ДОСТИГАЮЩИЙ ЦЕЛИ



Препарат ТАГРИССО® показан для терапии пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)¹

Препарат ТАГРИССО® демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с НМРЛ EGFRm при прогрессировании заболевания вследствие возникновения мутации T790M²

- Медиана выживаемости до прогрессирования в группе ТАГРИССО® более чем в 2 раза выше, чем в группе химиотерапии (10,1 мес. vs 4,4 мес.; ОР=0,30; 95% ДИ: 0,23; 0,41)²
- У 9 из 10 пациентов, получавших препарат ТАГРИССО®, был достигнут контроль над заболеванием²
- Препарат ТАГРИССО® продемонстрировал низкую частоту возникновения тяжелых нежелательных явлений, связанных с терапией (НЯ ≥3 степени 6% vs 34%)²

TAG-RU-3172-30/10/2017

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-004492 от 18.10.2017. Регистрационное удостоверение препарата Тагриссо® // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLS_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baae-ca2fd4b840eb&t=d9475238-99a6-414f-915e-3321757a631c [дата обращения 28.10.2017]; 2. Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D. et al. Osimertinib or Platinum+Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer N Engl J Med 2017; 376:629-640 February 16, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa161267.

Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-004492 от 18.10.2017. **Международное непатентованное наименование:** осимертиниб (osimertinib). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат* 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат* 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо® у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого должна быть подтверждена мутация T790M в гене EGFR. **Рекомендуемая доза осимертиниба** – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. **Показания к применению:** Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо® пролиптоксан. Совместное применение мощных индукторов CYP3A4 (например, фенитоин, рифампицин, и карбамазепин). **С осторожностью:** интерстициальная болезнь легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетан, эфавиренз, модафинил), нарушение функции печени легкой степени тяжести. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо® отражает опыт его применения у 690 пациентов НМРЛ с мутацией T790M, которые ранее получали терапию ингибитором тирозинкиназы EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в исследовании III фазы (вторая линия в исследовании AJRA 3) и двух исследований, проводимых в одной группе (AJRA extension и вторая или последующие линии в исследовании AJRA 2). Большинство нежелательных реакций были I или II степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (44%) и сыпь (41%). Нежелательные явления III и IV степени тяжести в обоих исследованиях составили 26% и 2%, соответственно, 2,3% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 6,5% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций или отклонений в лабораторных показателях. Определенные частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10.000 до <1/1.000); очень редко (<1/10.000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях AJRA: Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – интерстициальная болезнь легких, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1,3%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1%, очень часто – стоматит, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0%. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – кератит, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,7%, очень часто – сухость кожи, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований (результаты исследований, представленные как изменение степени по СТСАЕ) (отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений): нечасто – удлинение интервала QTc, очень часто – снижение количества тромбоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 2,1%, очень часто – снижение количества лейкоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 2,4%, очень часто – снижение количества нейтрофилов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 4,3%. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AJRA 3 (степень определяли по СТСАЕ): Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по СТСАЕ: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.



Место гепатопротекторов в сопровождающей терапии онкологических заболеваний

В современной онкологии широко применяется полихимиотерапия. Побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств проявляются патологическими процессами в печени – гепатотоксичностью. Развитие печеночной недостаточности опасно для жизни пациентов и требует корректировки схемы химиотерапии или полной отмены лечения. В связи с этим актуальным представляется использование сопроводительной терапии, направленной на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни онкологических больных. На симпозиуме ведущие российские специалисты рассмотрели способы предупреждения и лечения гепатотоксичности, обсудили практические аспекты применения современного гепатопротектора Ремаксол® для восстановления функций печени в процессе лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями.



Профессор, д.м.н.
О.М. Конопацкова

Профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета (СГМУ) им. В.И. Разумовского Минздрава России, хирург-онколог, профессор, д.м.н. Ольга Михайловна КОНОПАЦКОВА поделилась собственным опытом применения гепатопротекторов в качестве препаратов поддерживающей терапии.

Как известно, при распространенных новообразованиях у больных на фоне заболевания, а также при использовании агрессивных режимов противоопухолевой терапии развивается интоксикация. Поиск

Поддерживающее лечение при проведении полихимиотерапии. Опыт применения Ремаксола

гепатопротекторов, способных защитить печень от токсического воздействия и усилить детоксикацию организма, в онкологической практике особенно актуален.

Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлен широкий спектр лекарственных средств с гепатопротективными свойствами. Однако выбрать препарат с минимальными нежелательными явлениями и максимальной эффективностью трудно. В идеале препарат должен способствовать не только регенерации митохондриальной мембраны (липидный бислой мембраны клетки), но и восстановлению клеточного, энергетического и пластического обмена в печени. Идеальный гепатопротектор соответствует следующим критериям:

- полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- связывание высокоактивных повреждающих соединений;
- уменьшение воспаления;
- подавление фиброгенеза;

- стимуляция регенерации печени;
- отсутствие токсичности.

При выборе препарата не последнюю роль играет его экономическая доступность. Важно также, чтобы препарат в короткий срок обеспечивал максимальный эффект. В связи с этим особый интерес представляет отечественный препарат Ремаксол®, в состав которого входят янтарная кислота, N-метилглуксамин, рибоксин, метионин, никотинамид. Это первый готовый к применению нормоосмолярный инфузионный раствор со сбалансированным ионным составом, с несколькими синергичными механизмами гепатопротективного действия. Препарат восстанавливает энергетический, пигментный и белковый баланс гепатоцитов. Ремаксол® безопасен и хорошо переносится пациентами. Основным показанием к его применению являются заболевания, сопровождающиеся поражением печени, а также интоксикация организма различной степени.



Сателлитный симпозиум компании «Полисан»

Целью исследования, проведенного профессором О.М. Конопацковой и ее коллегами, была оценка клинической эффективности препарата Ремаксол® в схеме терапии больных раком молочной железы (РМЖ) стадий IIВ и IIIА. Клинические результаты и динамику биохимических показателей крови в процессе полихимиотерапии сравнивали у пациенток, получавших Ремаксол®, и у больных, не принимавших его. Кроме того, исследователи анализировали параметры качества жизни. На первом этапе оценивали результаты при адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) у 400 больных РМЖ стадий IIВ и IIIА. Пациенток разделили на две равные группы. На первом этапе всем больным была проведена ПХТ по схеме FAC с повторением курса каждые три недели – всего шесть курсов. Пациентки основной группы получали после каждого курса АПХТ Ремаксол® 400 мл один раз в сутки (внутривенно, медленно), пациентки группы сравнения – АПХТ и препарат Эссенциале Н. Установлено, что стандартные биохимические показатели билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы в группе Ремаксола восстанавливались быстрее и фактически приблизились к исходным (рис. 1).

Далее у 128 пациенток с РМЖ стадий IIВ и IIIА оценивали эффективность Ремаксола 400 мл один раз в сутки в качестве поддерживающего препарата на фоне неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) с использованием таксанов (рис. 2). Результаты показали, что более выраженная нормализация показателей печеночной активности отмечалась в группе пациенток, получавших Ремаксол® в качестве поддерживающего препарата при НПХТ.

При включении Ремаксола в комплексную терапию больных РМЖ как при АПХТ, так и НПХТ значительно улучшалось качество жизни. До лечения снижение интегральных показателей и астеновегетативный синдром зафиксированы у 67,6% больных, получавших АПХТ, и у 59,9%, получавших

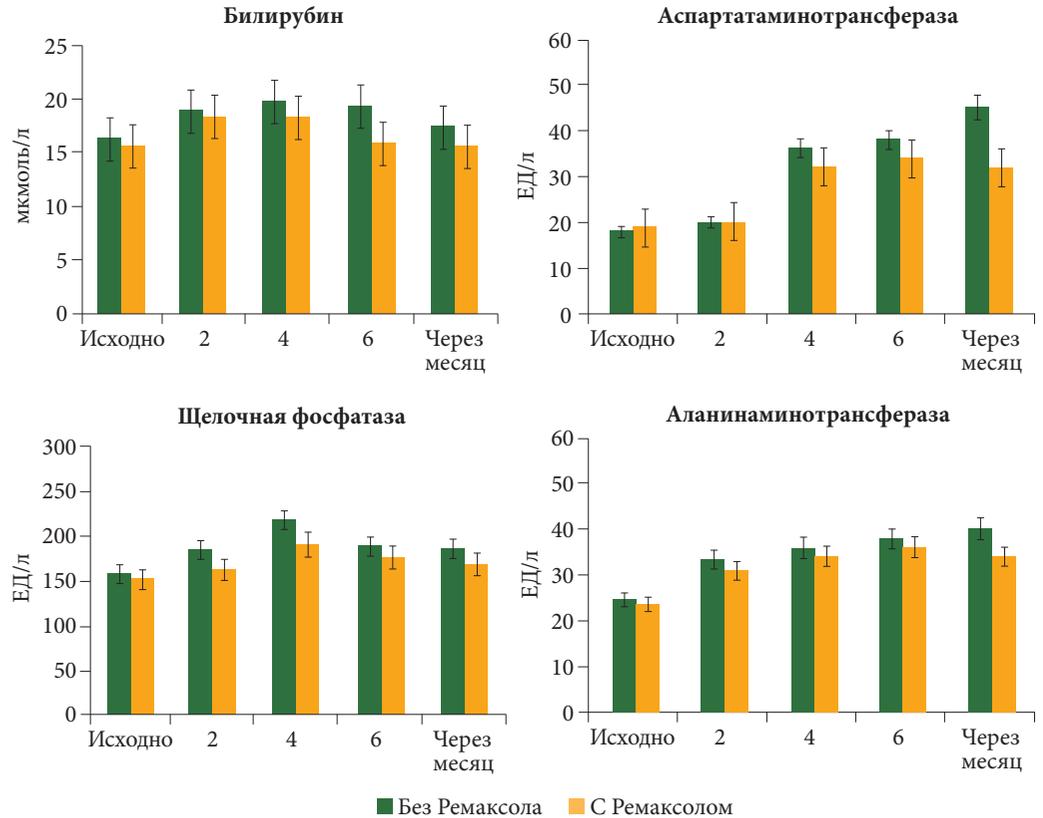


Рис. 1. Динамика стандартных биохимических показателей билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы

НПХТ. Оценка психологического статуса больных по завершении лечения продемонстрировала улучшение качества жизни. Так, 58,2% пациенток группы АПХТ и 49,8% больных группы НПХТ отметили удовлетворенность лечением. Качество жизни по всем параметрам при НПХТ оказалось значительно выше, чем при АПХТ.

В другом исследовании больные колоректальным раком (КРР) получали ПХТ. Исследователи анализировали две группы – без метастазов в печени (110 больных) и с множественными метастазами в печени (80 больных). Схема лечения пациентов основной группы была следующей: АПХТ проводили в режимах FOLFIRI, FOLFOX, шесть курсов с повторением через две недели, в качестве поддерживающей терапии применяли Ремаксол® 400 мл внутривенно. В группе сравнения использовали препарат

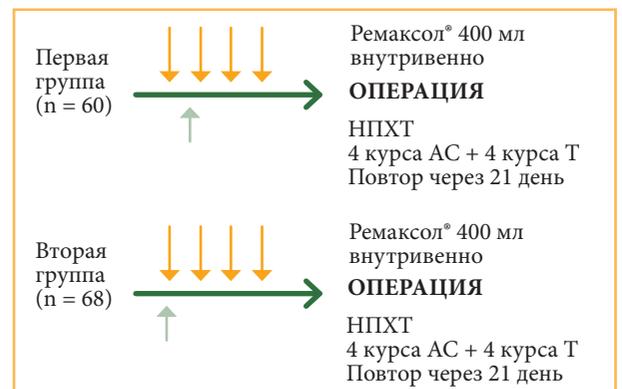


Рис. 2. Схема терапии у 128 пациенток с РМЖ стадий IIВ и IIIА (АС - доксорубицин + циклофосфамид, Т - Таксол)

Эссенциале Н, внутривенно, струйно, в течение четырех дней. Согласно полученным результатам, даже у пациентов с метастазами в печени на фоне применения Ремаксола биохимические показатели печеночных проб приближа-



лись к норме быстрее, чем в группе сравнения. В группе Ремаксола пациенты с множественными метастазами в печени легче переносили ПХТ и быстрее восстанавливались. Кроме того, если до лечения с учетом множественного метастатического поражения у 71,4% пациентов были снижены практически все параметры качества жизни, то после лечения 47% больных при оценке психосоциального статуса отметили удовлетворенность им.

Профессор О.М. Конопацкова также представила данные исследования эффективности Ремаксола, включенного в схему лечения больных раком предстательной железы с костными метастазами. У 42 пациентов была проанализирована терапия бисфосфонатами с добавлением гепатопротекторов. Срок появления метастазов – от восьми месяцев до пяти лет, локализация в костях таза – 41,8%, поясничном отделе – 32%, ребрах – 26,2%. 26 пациентам основной группы вводили золедроновую кислоту и Ремаксол® в течение трех дней. 16 пациентов группы сравнения использовали Эссенциале Н. Результаты биохимических тестов продемонстрировали положительное влияние препарата Ремаксол® на биохимические показатели, в том числе простатический специфический антиген (ПСА). В группе пациентов с метастатичес-

ким раком предстательной железы, получавших в комплексной терапии Ремаксол®, биохимические показатели приближались к норме быстрее, чем в группе Эссенциале Н. Если исходно ПСА составлял около 150 нг/мл, то по окончании курса терапии – 0,2–13,6 нг/мл. У пациентов группы Ремаксола улучшилось качество жизни. У больных, получавших препарат Ремаксол® в качестве сопроводительной терапии, интенсивность боли была меньше по сравнению с теми, кто этот препарат не получал.

Итак, Ремаксол® комплексно решает проблему гепатопротекции. На фоне его применения наблюдается более выраженное снижение метаболических расстройств:

- ✓ увеличивается кратность снижения цитолитических ферментов и холестатических факторов;
- ✓ улучшаются белок-синтезирующая функция печени, липидный обмен;
- ✓ повышается качество жизни.

Кроме того, препарат оказывает антиоксидантное действие.

Что касается распределения по типам адаптационных реакций, до лечения реакция активации имела место у 11,1% больных, реакция стресса – у 41,7%. По окончании терапии Ремаксолом эти показатели составили 51,5 и 27,3% соответственно.

В ходе исследования не зафиксировано ни одного случая отмены препарата из-за побочных эффектов. Нежелательные явления в виде гиперемии кожи лица и туловища, чувства жара, скорее всего обусловленные нарушением скорости введения препарата, отмечались у 3,8% больных. Серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано. Препарат хорошо переносился пациентами и не требовал особых условий введения.

Как известно, на фоне химиотерапии снижается чувствительность опухоли к дальнейшему лечению. Ремаксол® нивелирует подобный факт. Это обусловлено составом препарата (четыре активных компонента, обладающие синергичным механизмом действия), наличием нескольких точек приложения и возможностью применения коротким курсом.

Применение препарата Ремаксол® в качестве сопроводительной терапии уменьшает гепатотоксичность химиотерапии, что проявляется более быстрой и выраженной нормализацией показателей печеночной активности, и улучшает качество жизни пациентов за счет повышения социальной, эмоциональной и физической активности. Исходя из сказанного препарат Ремаксол® можно рекомендовать для широкого применения.



Профессор, д.м.н.
С.В. Вертянкин

Эффективность Ремаксола при радиочастотной абляции у больных с метастазами колоректального рака в печени

По словам заведующего кафедрой факультетской хирургии и онкологии СГМУ им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессора Сергея Викторовича ВЕРТЯНКИНА, ежегодно число заболевших КРР в мире превышает миллион человек. Из них у 40–50% диагностируются метастазы в печени. Общая пятилетняя вы-

живаемость при метастатическом КРР составляет около 13%¹. Метастазы в печени считаются наиболее распространенной причиной смерти пациентов с КРР².

В настоящее время стандартом лечения опухолевых заболеваний печени признано резекционное вмешательство. Правда, в ряде случаев резекция печени исключена,

¹ Wasan H.S., Gibbs P., Sharma N.K. et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. № 9. P. 1159–1171.

² Helling T.S., Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21. № 2. P. 501–506.



Сателлитный симпозиум компании «Полисан»

в частности из-за наличия сопутствующих заболеваний.

Метод радиочастотной абляции (РЧА) прочно удерживает одну из лидирующих позиций среди малоинвазивных технологий локальной деструкции в борьбе с вторичными заболеваниями. Внедрение радиочастотной термоабляции позволило существенно расширить контингент больных, подлежащих радикальному лечению. Почти всем пациентам, получившим отказ в резекционном вмешательстве, можно выполнять радиочастотную термоабляцию.

РЧА – альтернатива классическому хирургическому лечению операбельных больных с очаговыми новообразованиями печени с высокой степенью операционного риска³⁻⁵.

Следует отметить, что РЧА вызывает термическое повреждение, в том числе неопухолевой ткани печени, что приводит к острому нарушению функции гепатоцитов разной степени выраженности. Обширная и мультифокальная абляция при больших и множественных очагах печени может вызывать постабляционный синдром (ПАС). В мировой литературе представлены результаты множества исследований, касающихся мониторинга функции гепатоцитов по биохимическим и гематологическим профилям как до, так и после процедуры РЧА^{6,7}.

По данным исследований, чаще основные отклонения показателей от исходных значений наблюдаются с первых суток до недели и возвращаются к исходным уровням в течение одного – трех месяцев. Наиболее заметно на проведении РЧА реагируют уровни аланинаминотрансфе-

разы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), билирубина, альбумина, протромбинового времени⁸.

Докладчик представил результаты проспективного наблюдательного исследования эффективности гепатопротективных препаратов при РЧА у пациентов с метастазами КРР в печени, проведенного на базе СГМУ им. В.И. Разумовского, клинической больницы им. С.Р. Миротворцева. Перед исследователями стояли задачи:

- ✓ определить характер изменений и динамику восстановления лабораторных биохимических показателей функции печени после РЧА метастазов КРР в печени;
- ✓ оценить эффективность различных гепатопротективных препаратов в профилактике постабляционных нарушений биохимических показателей функции печени после РЧА метастазов КРР в печени;
- ✓ проанализировать влияние различных гепатопротективных препаратов на сроки нормализации постабляционных нарушений биохимических показателей функции печени после РЧА.

В исследование были включены 30 больных КРР с метастазами в печени (20 мужчин и десять женщин) в возрасте от 58 до 78 лет (средний возраст – 66,1 года). Период наблюдения составил три года (2013–2017 гг.).

Всего выполнено 40 сеансов РЧА, из них 32 – однократно, восемь – повторно. Шестеро больных проходили процедуру дважды, двое – трижды. Причины разные: множественные метастазы, оставшиеся неохваченными в ходе первой процедуры, ре-

цидив на новом месте, рост в зоне предыдущей абляции.

У восьми пациентов за один сеанс выполнена РЧА двух метастазов одновременно. Девять процедур проведены под видеолaparоскопическим контролем, 31 – под контролем ультразвукового исследования (УЗИ). Обратите внимание: выполнение абляции под лапароскопическим контролем следует минимизировать. Даже в случае проведения абляции под лапароскопическим или визуальным контролем на открытой операции качество абляции всей опухолевой ткани необходимо контролировать интраоперационным УЗИ. Метод позволяет контролировать весь процесс абляции.

Стандартное предоперационное обследование пациентов включало УЗИ органов брюшной полости, магнитно-резонансную томографию или компьютерную томографию брюшной полости, ирригоскопию или колоноскопию для исключения местного рецидива, рентгенографию грудной клетки, а также другие стандартные исследования.

При распределении пациентов по группам учитывались различия в медикаментозной профилактике и коррекции постабляционных нарушений функции печени в послеоперационном периоде.

Первую группу (группа контроля) составили 17 пациентов. С первых до пятых – седьмых суток они находились в стационаре и получали:

- инфузионную терапию в объеме до 1200–1800 мл;
- нестероидные противовоспалительные препараты (метамизол натрия, кеторолак);

Онкология

³ Grundmann R.T., Hermanek P., Merkel S. et al. Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases – workflow // Zentralbl. Chir. 2008. Vol. 133. № 3. P. 267–284.

⁴ Вишневский В.А., Федоров А.В., Ионкин Д.А. и др. Осложнения радиочастотной термоабляции злокачественных новообразований печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. № 2. С. 18–29.

⁵ Долгушин Б.И., Шолохов Н.В., Косырев В.Ю. и др. Радиочастотная абляция колоректального рака в печени // Колопроктология. 2007. Т. 20. № 2. С. 22–26.

⁶ Shin S.W., Jeong W.K., Lim S. et al. Alteration of laboratory findings after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: relationship to severity of the underlying liver disease and the ablation volume // Clin. Mol. Hepatol. 2015. Vol. 21. № 1. P. 71–79.

⁷ Seror O., N'Kontchou G., Ibraheem M. et al. Large (>or=5.0-cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes – initial experience in 26 patients // Radiology. 2008. Vol. 248. № 1. P. 288–296.

⁸ Jiang K., Dong J., Zhang W. et al. Effect of one-off complete tumor radiofrequency ablation on liver function and postoperative complication in small hepatocellular carcinoma // Eur. J. Surg. Oncol. 2014. Vol. 40. № 5. P. 576–583.

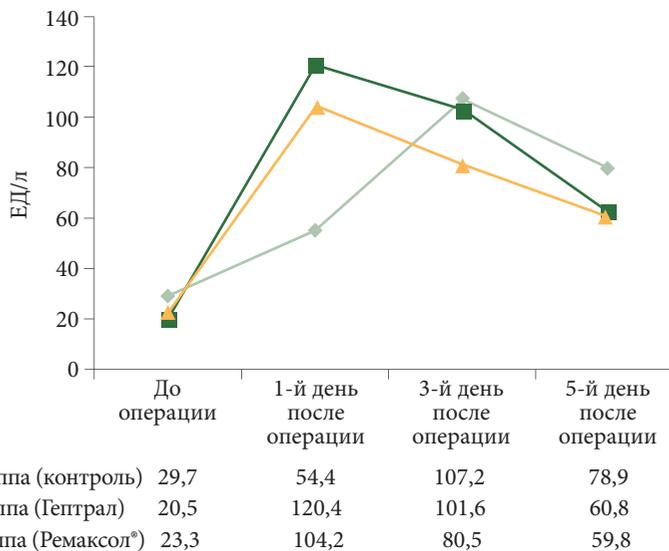


Рис. 3. Динамика показателей аланинаминотрансферазы

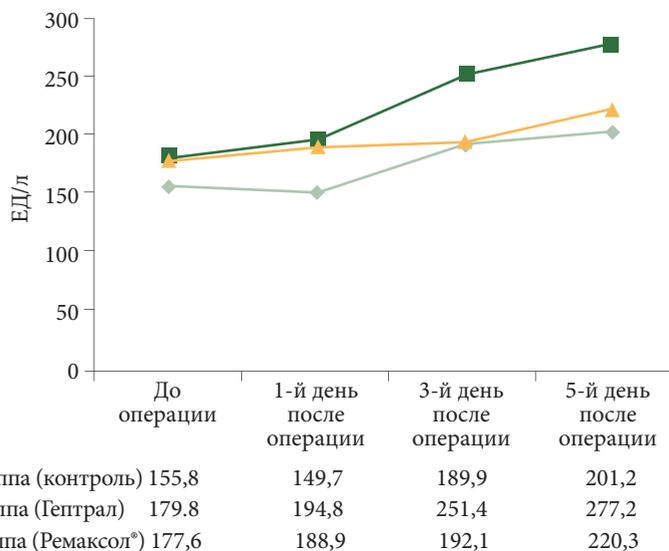


Рис. 4. Динамика показателей щелочной фосфатазы

- антибактериальные препараты (цефалоспорины) в целях профилактики.

Во вторую группу вошли 12 пациентов, которые в дополнение к стандартной терапии получали гепатопротектор Гептрал 400 мг внутривенно капельно (адеметионина 1,4-бутандисульфонат) два раза в сутки в течение пяти дней с момента операции.

11 пациентов третьей группы помимо стандартной терапии получали препарат Ремаксол® 400 мл внутривенно капельно (янтарная кислота, N-метилглукзамин (меглюмин), рибоксин (инозин), метионин, никотинамид) в виде инфузии по 400 мл дважды в сутки в течение трех дней. Следует отметить, что при выполнении РЧА возможны осложнения, как правило обусловленные

нарушением методики проведения процедуры. В литературе описаны случаи развития абсцессов печени, гемобилии, внутрибрюшных кровотечений, коагуляционной травмы желудка. В исследовании, проведенном профессором С.В. Вертянкиным и его коллегами, подобных осложнений не зарегистрировано.

В послеоперационном периоде у больных метастатическим КРР токсические компоненты из очага асептического некроза попадают в кровяное русло. Возникающие при этом патологические симптомы, объединенные в ПАС, связаны со слабостью, вялостью, адинамичностью, гипертермией. Доказана четкая взаимосвязь между зоной постабляционного некроза и риском возникновения и продолжительностью ПАС⁹.

В указанном исследовании ПАС зафиксирован у четырех (10%) пациентов. Зона абляционного некроза у данных пациентов составила 26–100 см³. Изменения лекарственной терапии не потребовалось, симптомы ПАС были купированы.

В предоперационном периоде статистически достоверных отклонений уровней биохимических показателей функции печени от нормы у участников исследования не отмечалось. Поэтому дополнительного включения в схему терапии гепатопротекторов в дооперационном периоде не потребовалось.

Наиболее показательную постабляционную динамику продемонстрировали уровни АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, общего белка, активированного частичного тромбопластинового времени. В большинстве случаев показатели достигали пиковых уровней отклонения через 24 часа после РЧА и приближались к базовым значениям на седьмой день после операции (рис. 3 и 4).

Таким образом, в ходе исследования подтверждены преимущества периоперационного применения

⁹ Dodd G.D., Napier D., Schoolfield J.D., Hubbard L. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: postablation syndrome // AJR Am. J. Roentgenol. 2005. Vol. 185. № 1. P. 51–57.



Сателлитный симпозиум компании «Полисан»

гепатопротекторов в целях коррекции постабляционных нарушений функции печени в послеоперационном периоде при РЧА по поводу

колоректальных метастазов в печени. По сравнению с Гептралом Ремаксол®, добавленный к стандартной терапии, обеспечивал

нормализацию большинства лабораторных биохимических показателей в более сжатые сроки при более коротком курсе.

Некоторые аспекты диагностики, профилактики и лечения неопухолевых поражений печени у пациентов со злокачественными новообразованиями

Симпозиум продолжила к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Елена Ивановна ДРОГОМИРЕЦКАЯ. Она отметила, что за последние 15 лет возрос удельный вес низкодифференцированных форм абдоминального рака, характеризующихся агрессивным течением, инфильтративным типом роста, ранним метастазированием. Увеличился процент пациентов, получавших или получающих на момент поступления в стационар этапное хирургическое лечение, химиотерапию, таргетную, лучевую терапию, комбинированное лечение, при этом находящихся на длительной нутритивной поддержке и симптоматической терапии. Значительно возрос удельный вес пациентов пожилого и старческого возраста с распространенным раком, подвергающихся и хирургическому, и лекарственному лечению. Увеличилось число пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями, в том числе заболеваниями и состояниями, обусловленными нарушением обменных процессов. Это привело к изменению профиля, частоты и тяжести осложнений противопухолевого лечения, в частности характера поражения печени и длительности его проявлений.

В ряде случаев снижение дозы цитостатиков, длительные перерывы, прекращение лечения из-за развившейся токсичности или иного осложнения, в том числе хирургического, считаются причинами прогрессирования онкологического заболевания. Прямое токсическое повреждение ткани печени (гепатоцитов, эндотелия) представляет собой патологические процессы, развивающиеся

в печени при использовании лекарственных средств в терапевтических дозах. Это прежде всего истинная гепатотоксичность противоопухолевых лекарственных средств и истинная гепатотоксичность препаратов сопроводительной терапии (обезболивающие, анестезиологические, антибактериальные, кардиологические и т.д.). Риск возникновения гепатотоксичности связан:

- с характером действия противоопухолевого препарата (токсическое влияние на структуру гепатоцитов, стромальные структуры печени, желчные протоки, сосуды; генетически детерминированные метаболизм и системы детоксикации);
- исходным состоянием паренхимы печени (стеатоз, гепатит, цирроз, нодулярная гиперплазия, метастазы и т.д.);
- исходным состоянием протоковой системы (холангиты, стриктуры желчного пузыря);
- тромбозами и эмболиями в портальной системе и печеночных венах и артериях (операции на печени и соседних органах, предыдущая химиотерапия);
- фоновыми заболеваниями и состояниями (эндокринные, аутоиммунные и т.д.).

Среди видов гепатотоксичности выделяют:

- ✓ острые транзиторные (функциональные) нарушения работы печени;
- ✓ острое поражение печени (гепатит, стеатоз, стеатогепатит);
- ✓ синдром синусоидальной обструкции, тромбоз портальной вены (вено-окклюзионная болезнь);
- ✓ хронизацию процесса (жировая дистрофия, дегенеративно-воспалительные явления – гепатиты, не-



К.м.н.
Е.И. Дрогомирецкая

крогические изменения с исходом в фиброз и цирроз, опухоли).

В клинической практике для установления степени гепатотоксичности используется ряд показателей, в частности уровни щелочной фосфатазы, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы, АСТ, АЛТ и альбумина. В дополненной версии шкалы критериев гепатотоксичности СТСАЕ v. 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), подготовленной и выпущенной в 2010 г. Национальным институтом рака, приведены объективные и субъективные проявления различных видов токсичности по пяти градациям: 0 – нет токсичности, 1 – слабая токсичность, 2 – умеренная, 3 – сильная, 4 – угрожающая жизни токсичность.

Распространенные проявления гепатотоксичности – повышение активности внутриклеточных ферментов, уровня билирубина, стеатозы, гепатиты. При этом конкретный класс препаратов характеризуется присущими только ему признаками лекарственной гепатотоксичности. Так, использование цитостатиков сопровождается повышением активности внутриклеточных ферментов, на фоне терапии таргетными препаратами могут развиваться гепатиты. Гепатотоксическая реакция при противоопухолевом лекарственном лечении метастатического КРР имеет свои особенности. Так, при использовании



оксалиплатина нередко повышаются уровни щелочной фосфатазы, билирубина, лактатдегидрогеназы, АСТ, АЛТ. При этом виде терапии предсказуемая гепатотоксичность достигает 80%. В свою очередь препарат иринотекан вызывает повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина и креатинина в сыворотке крови, а фторпиримидины – нарушение функции печени. В случае противоопухолевой терапии предсказуемая гепатотоксичность составляет 47%.

Лекарственные средства или токсины с истинной прямой гепатотоксичностью – вещества, которые имеют предсказуемую кривую зависимости «доза – эффект» (более высокие дозы или концентрации вещества вызывают больший гепатотоксический эффект) и обладают известными механизмами гепатотоксического действия (прямое повреждение гепатоцитов или блокада метаболических процессов в печени).

Типичным примером препарата с истинной прямой гепатотоксичностью служит ацетаминофен (парацетамол) при передозировке. Это связано с насыщением его обычного пути метаболизма, имеющего ограниченную пропускную способность, и включением альтернативного пути биотрансформации ацетаминофена, при котором образуется токсический высокореактивный нуклеофильный метаболит. Прямая гепатотоксичность обычно проявляется вскоре после достижения определенного порогового уровня концентрации токсического вещества в крови.

В качестве компонентов сопроводительной терапии при гепатотоксичности назначают препараты, стимулирующие клеточное дыхание, способствующие детоксикации, «разгону» метаболизма, обеспечивающие доставку субстратов в клетку, легкую стимуляцию диуреза при сохранении объема циркулирующей крови. Не последнюю роль при выборе препарата играет и такой показатель, как удобство использования.

В клинической практике для названных целей широко применяют гепатопротекторы, восстанавливающие

структуры и функции печени. Среди них Ремаксол®, в состав которого входят несколько компонентов, нормализующих работу печени, в том числе янтарная кислота и метионин. Препарат применяют при нарушениях функции печени вследствие ее острого или хронического повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты и др.).

По словам Е.И. Дрогомирецкой, предпочтительна комбинация инфузионных и таблетированных препаратов с дезинтоксикационным, метаболическим и холеретическим эффектами. Речь идет о Ремаксоле, Гептрале, Реамберине, их комбинациях. В реальной клинической практике активно используют комбинацию Ремаксола и Реамбиринина как средство премедикации. Гептрал в таблетированной форме применяют между циклами.

Курсовое введение препаратов предпочтительно и привязано к схеме ПХТ. В случае развития энцефалопатии к терапии добавляют Цитофлавин или Гептрал.

При холестатическом типе поражения печени на фоне противоопухолевого лечения, так называемом внутрипротоковом холестазе, тактика ведения пациентов зависит от типа поражения. При сегментарном блоке имеет место внутрипротоковый холестаз, но паренхима печени поражена не полностью. При подпеченочном блоке паренхима печени поражена полностью. При холестазах на выраженность поражения печени влияют:

- характер и длительность холестаза, степень поражения паренхимы печени вследствие внутрипротоковой гипертензии;
- контрастные препараты, которые используются при эндобилиарных вмешательствах (лечебных и диагностических);
- фоновое поражение печени (например, до 1/3 пациентов имеют стеатоз, фиброзные изменения паренхимы до начала химиотерапии);
- катетерная инфекция – холангит, инфицирование затеков желчи и гематом с вовлечением паренхимы печени, так называемый реактивный гепатит;

- послеоперационная гемобилия и тромбозы, внутрибрюшные кровотечения.

Таким образом, наличие холестатического поражения печени влияет на выбор противоопухолевой терапии, сроки ее начала, дозу препарата (исходные значения критериев токсичности). Пациентам с холестатическим поражением печени рекомендованы инфузионные препараты с дезинтоксикационным эффектом (но без холеретического) до дренирующей операции (Реамберин, Цитофлавин). При адекватном дренировании в отсутствие сегментарного блока показано введение препаратов с холеретическим эффектом (Ремаксол®).

В случае проведения стандартной ПХТ гепатопротекторы применяют в составе премедикации и в таблетированном виде между циклами.

Поражения паренхимы печени могут быть обусловлены прямым механическим и физическим воздействием. Например, незначительное уменьшение объема функционирующей паренхимы печени развивается после сегментарной или атипичной резекции. Значительное уменьшение объема функционирующей паренхимы печени может быть следствием гемигепатэктомии. Физические факторы воздействия, вызывающие поражения паренхимы печени, – РЧА, криодеструкция, эмболизация.

Докладчик подчеркнула, что использование Ремаксола 400 мг/сут в составе премедикации у пациентов с локальным метастатическим поражением печени после радикального оперативного вмешательства на фоне ПХТ позволяет сохранить структуру и функцию паренхимы печени, снижает риск развития гепатотоксичности (рис. 5). В этой группе пациентов предпочтительно применение инфузионных препаратов с дезинтоксикационными свойствами в ранние сроки после оперативного вмешательства. В целях ускорения репарации поврежденной паренхимы печени обоснованно применение препаратов с метаболическим и антигипоксическим эффектом, сочетающимся с холеретическими свойствами (Ремаксол®).

Ремаксол для печени – время для жизни!



Является препаратом сопроводительного лечения, останавливает разрушение клеток печени и способствует их регенерации

- Предупреждает развитие токсического гепатита
- Позволяет провести курсовое лечение в установленные сроки
- Способствует снижению частоты показаний к оперативному вмешательству





Онкология

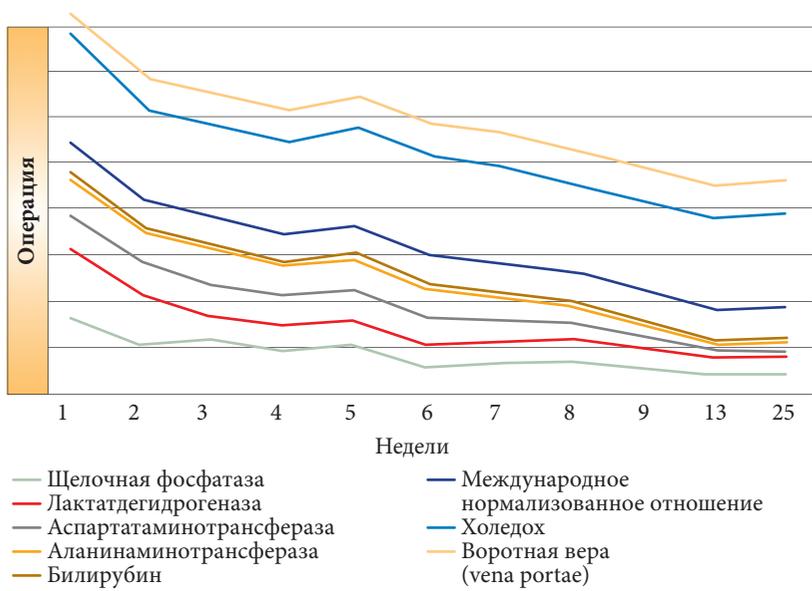


Рис. 5. Локальное метастатическое поражение печени после радикального оперативного вмешательства на фоне ПХТ: Ремаксол® 400 мл/сут в качестве премедикации

При проведении стандартной ПХТ гепатопротекторы используют в составе премедикации, далее – по гибкому графику.

В случае развития в послеоперационном периоде тромбоза венозной системы применяют инфузионные препараты, усиливающие метаболизм печени и устраняющие гепатотоксический эффект. Речь прежде всего идет о Реамберине и Ремаксоле, а также антиагрегантах.

У пациентов со злокачественными новообразованиями вследствие замещения паренхимы опухолевой тканью может развиваться ло-

кальное или распространенное поражение.

Факторами, влияющими на функционирование внутрипеченочных систем детоксикации оставшейся (не замещенной опухолью) паренхимы, считаются синдром лизиса опухоли, некроз опухоли с исходом в фиброз или абсцедирование, скорость прогрессирования метастатического процесса, паранеопластический синдром.

В группе больных с поражением печени вследствие замещения паренхимы опухолевой тканью также предпочтительно применение инфузионных препаратов с дезинтоксикационны-

ми свойствами без холеретического эффекта до начала противоопухолевого лечения. При регрессии применяют препараты с метаболическим и антигипоксическим действием (Реамберин, Мафусол). Холеретики (Ремаксол®, Гептрал) следует использовать при исключении сегментарного блока. Тогда дезинтоксикационный эффект значительно усиливается и дополняется метаболическим. При проведении стандартной ПХТ используют инфузионные гепатопротекторы в составе премедикации, а таблетированные формы – на протяжении всего периода химиотерапии. Таким образом, особенности повреждения печени у онкологических больных связаны с непосредственным лекарственным повреждением паренхимы печени (гепатоцитов, эндотелия) – гепатотоксичностью, поражением печени вследствие внутрипротоковой желчной гипертензии, замещения паренхимы печени опухолевой тканью, а также развитием внепеченочной интоксикации, гипоксии печени.

Подводя итог, Е.И. Дрогомирецкая отметила, что дифференциальный диагноз характера поражения печени важен при выборе лечебной тактики, но крайне затруднен при сочетании этапного хирургического и лекарственного противоопухолевого лечения. Что касается профилактики и лечения поражений печени, предпочтительны препараты с дезинтоксикационными и метаболическими свойствами, сочетающимися с холеретическим действием (Ремаксол®).

Заключение

Комбинированный метаболический препарат Ремаксол® (компания «Полисан», Россия) – современный гепатопротектор с доказанной эффективностью и безопасностью. В состав раствора для инфузий Ремаксол® входят активные компоненты, обладающие выраженным сбалансированным гепатотропным действием, – янтарная кислота, меглюмин (N-метилглюкамин), инозин (рибоксин), метионин, никотинамид.

Под действием препарата улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргических соединений, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты. При использовании Ремаксол® реологические свойства крови не меняются, показатели, характеризующие степень поражения гепатоцитов и функциональное состояние печени, нормализуются.

Показаниями к применению Ремаксол® являются нарушения функции печени вследствие острого или хронического ее повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты), а также как дополнение к этиотропной терапии в комплексном лечении вирусных гепатитов.

Кроме того, применение препарата Ремаксол® в качестве сопроводительной терапии у онкологических больных при лекарственном поражении печени улучшает качество их жизни и повышает эффективность химиотерапии. ☺



Под патронатом
Департамента здравоохранения города Москвы

Организаторы:

- НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы
- Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики
- Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»
- Общероссийская общественная организация «Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины»
- Национальная ассоциация лабораторной, персонализированной и трансляционной медицины (НАЛПТМ)

МОСКВА | ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ | 24–25 МАЯ 2018

МЕЖДУНАРОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ДОСТУПНОСТЬ, КАЧЕСТВО.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Перспективы развития лабораторной службы города Москвы (организация работы, логистика, порядок финансирования лабораторной службы на современном этапе)
- Решение проблем по взаимодействию лабораторий различного уровня
- Материально-техническое обеспечение деятельности лабораторной службы (состояние и возможности парка аналитического и преаналитического оборудования, обеспечение заявочных компаний, контроль за рациональным использованием реактивов и расходных материалов)
- Организация деятельности лабораторной службы стационаров
- Обсуждение изменений в номенклатуре лабораторных исследований
- Перспективы и проблемы внедрения и тиражирования Централизованного лабораторного сервиса (ЦЛС) Единой медицинской информационной автоматизированной системы (ЕМИАС)
- Создание единого информационного пространства лабораторной службы города Москвы.
- Действующие нормы права для информационных систем в лабораторной медицине
- Обеспечение качества лабораторных исследований: внутрилабораторный контроль качества, новые направления в системах внешней оценки качества, анализ участия лабораторий Москвы в ФСВОК
- Внедрение СМК, организация работы лабораторий в системе ISO 15189
- Обеспечение деятельности лабораторий по диагностике социально опасных инфекционных заболеваний (результаты работы, проблемы и пути их решения)
- Организация выполнения скрининговых и подтверждающих (референсных) лабораторных исследований социально значимых инфекционных заболеваний в городе Москве (результаты работы, проблемы и пути их решения)
- Опыт организации выполнения специализированных, редких дорогостоящих и высокотехнологичных лабораторных исследований в городе Москве.
- Новые диагностические возможности и роль лабораторной службы в профилактике и своевременном выявлении различных заболеваний
- Взаимодействие лабораторной службы с другими медицинскими специальностями
- Составление годовых отчетных форм по деятельности лабораторной службы медицинских организаций города Москвы, итоги сдачи за 2017 г., обсуждение часто допускаемых ошибок
- Взаимодействие лабораторной службы и фонда ОМС, опыт города Москвы
- Взаиморасчеты по тарифам ОМС между медицинскими организациями разного типа (стационарных, поликлинических, бюджетных, казенных)

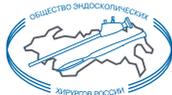
Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел.: +7 (495) 722-64-20
mail@interforum.pro

Место проведения:

г. Москва, здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, д. 36



ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ФОРУМ 18

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

СОВМЕСТНО С

**XXI СЪЕЗДОМ ОБЩЕСТВА
ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ХИРУРГОВ РОССИИ (РОЭХ)**

**ПЕРВЫМ СЪЕЗДОМ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ
СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ИНФЕКЦИИ (РАСХИ)**

**03-06
АПРЕЛЯ
2018**

**МОСКВА,
ГОСТИНИЦА
«КОСМОС»**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА

- Абдоминальная хирургия
- Амбулаторная хирургия
- Ангиохирургия и флебология, профилактика тромбозов легочной артерии
- Видеосессия
- Вопросы истории отечественной и мировой хирургии
- Гепатобилиарная хирургия
- Герниология
- Гнойно-септическая хирургия
- Детская хирургия
- Кардиоторакальная хирургия
- Колопроктология
- Комбустиология
- Малоинвазивные технологии в эндоскопии и хирургии
- Осложнения язвенной болезни
- Острая кишечная непроходимость
- Перитонит и абдоминальный сепсис
- Робот-ассистированная эндоскопическая хирургия
- Торакальная хирургия
- Фаст Трэк
- Хирургическая и интервенционная аритмология
- Хирургия повреждений
- Хирургия тазового дна
- Эндоваскулярная хирургия. Рентгенэндоваскулярные операции в экстренной абдоминальной хирургии

CONGRESS.SURGEONS.RU/FORUM-2018

По вопросам участия вы можете обратиться:

Ольга Ткаченко

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 194

E-mail: surgery_forum2018@ctogroup.ru



КОНГРЕСС МОСКОВСКИХ ХИРУРГОВ

ИННОВАЦИИ И ПРАКТИКА

29–30 мая 2018, Москва, Крокус Экспо

Сайт: <https://moscow.surgery>

**12 направлений хирургического профиля.
Мастер-классы. Новые методики.
Зарубежные специалисты**

Основные научные направления

- Экстренная хирургия: проблемы и перспективы
- Плановая абдоминальная хирургия: нерешенные вопросы
- Хирургия толстой и прямой кишки: сложный выбор
- Торакальная хирургия: современные тенденции
- Новые технологии в гнойной хирургии
- Инновации в сосудистой хирургии
- Хирургия грыж передней брюшной стенки
- Стационарзамещающие формы хирургической помощи
- Современные возможности эндоскопических методов лечения
- Непрерывное обучение хирургов в Москве
- Эндокринная и метаболическая хирургия
- Детская хирургия

“

В столице доступны все виды высокотехнологичной медицинской помощи
Профессор А.И. Хрипун, руководитель Департамента здравоохранения города Москвы, председатель оргкомитета конгресса



**Правительство
Москвы**



**Департамент
здравоохранения
города Москвы**



**Российское
общество
хирургов**

реклама

Конгресс-оператор

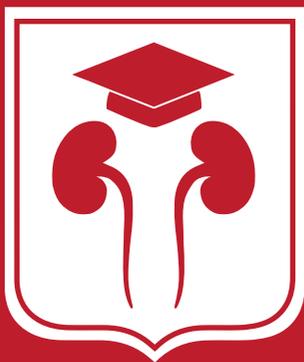


ООО КСТ Интерфорум
Телефон +7 (495) 722-64-20
E-mail: mail@interforum.pro



**Боткинская
Больница**
Москва, 1910

Сайт: <https://moscow.surgery>
Телефон +7 (499) 490-03-03
E-mail: mail@moscow.surgery



МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА

12-13 апреля 2018
Korston Club Hotel Moscow

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Онкоурология
- ДГПЖ
- Мочекаменная болезнь
- Реконструктивно-пластическая урология
- Урогинекология
- Нейроурология

реклама



UROSTANDART.MOSCOW

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ
ОБРАЩАЙТЕСЬ:

Марина Меркулова

Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 190
E-mail: uroschool@ctogroup.ru



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ранней диагностики и лечения опухолей кожи»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ранней диагностики и лечения опухолей кожи».

На конференции планируется осветить наиболее важные и современные аспекты достижений медицины в области рака кожи и меланомы.

Мероприятие состоится 14–15 мая 2018 года.

Место проведения:

Park Inn Pulkovskaya Hotel, 196240, г. Санкт-Петербург, площадь Победы, д. 1

Организаторы:

- Ассоциация онкологов России
- Российская академия наук (отделение медицинских наук)
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ
- СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
- Ассоциация «ПроРакКожи»

В работе конференции примут участие научные сотрудники и врачи, работающие в области онкологии, специалисты смежных специальностей.

Ожидаемое общее количество участников более 700 человек.

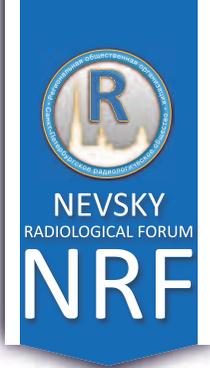
В рамках конференции состоится выставка передовых образцов медицинского оборудования и лекарственных препаратов.

Председатель организационного комитета – **зам. гл. врача СПБКОД Борисов Павел Сергеевич**

По вопросам организации – **Богданова Елена Юрьевна, 9152803@mail.ru**

Заявки на участие в конгрессе присылайте по адресу: **goronkod-org@mail.ru**, тел.: **(812) 607-05-84**

Дополнительная информация на сайте **www.oncology.spb.ru**



ДЕВИЗ ФОРУМА: «СТРЕМИСЬ К НОВОМУ, СОХРАНЯЯ СТАРОЕ!»

Глубокоуважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Без сомнения, Невский радиологический форум является знаковым событием в жизни рентгенологов, радиологов, специалистов УЗ-диагностики, рентгенохирургов, лучевых терапевтов и других специалистов смежных направлений. Форум по праву стал традиционной площадкой для обсуждения новых идей, обмена клиническим опытом, получения передовых знаний в области рентгенорадиологии в диагностических и лечебных целях. Исходя из личных предпочтений в рамках форума участники смогут сконцентрировать внимание на учебных мероприятиях (школы), практических (круглые столы, семинары) или научных заседаниях.

Несмотря на приверженность традициям, Невский радиологический форум – не закостенелое и формальное мероприятие, его программа всегда соответствует тенденциям профессиональной жизни. Так, программа прошедшего форума была насыщена обучающими мероприятиями, предполагавшими получение врачами баллов НМО, что существенно облегчит подтверждение ими профессиональной подготовки. Олимпиада ординаторов, впервые проведенная в рамках форума, конкурсы работ аспирантов и ординаторов продемонстрировали обнадеживающие перспективы и высокую мотивацию молодых специалистов в освоении специальности.

Кроме того, важной составляющей форума является выставка, на которой ведущие производители представляют информацию о последних достижениях в области применения лучевых технологий в здравоохранении.

И конечно же очевидным преимуществом форума является возможность новых знакомств и личного общения с авторитетными учеными и ведущими специалистами из передовых лечебных учреждений нашей страны, стран Европы, Азии и Америки.

Участники форума проявляют повышенный интерес к мероприятию и заинтересованность в его дальнейшем развитии. Все пожелания и замечания гостей, членов СПРО и членов оргкомитета анализируются на заседаниях президиума и обязательно учитываются при планировании следующих мероприятий. Это касается и сетки программы, и формы, и тематики заседаний, объема и расположения аудиторий.

Одним из важных решений президиума СПРО стало решение о ежегодном проведении Невского радиологического форума с 2018 г. Очередной конгресс состоится с 27 по 28 апреля этого года в КВЦ «ЭКСПОФОРУМ» г. Санкт-Петербурга под девизом: «Стремись к новому, сохраняя старое!». Такой девиз отражает основную концепцию предстоящего форума: приумножить накопленный опыт и дать дальнейшее развитие специальности на основе достижений современной радиологии. Для этого планируется создать целевые блоки обучающих, научных и практических заседаний при сохранении объема, тематики и структуры заседаний в максимально короткий срок.

Все, кому небезразлично будущее нашей профессии, кто заинтересован в ежегодном проведении форума, делитесь с нами своими пожеланиями – каким вы хотите видеть форум. Совместными усилиями мы организуем десятый юбилейный форум, который станет поистине незабываемым.

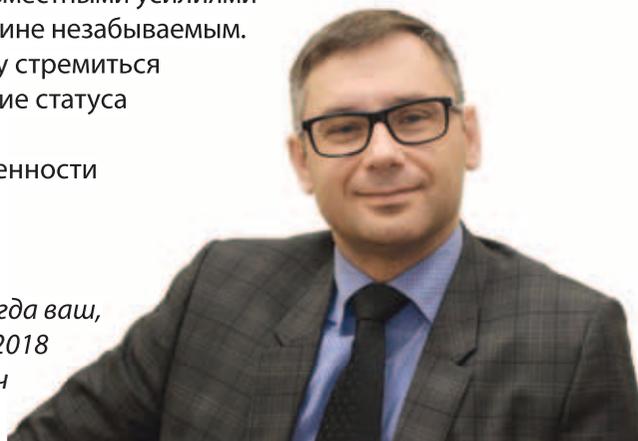
Как президент Невского радиологического форума – 2018, я буду стремиться реализовать все ваши предложения, направленные на повышение статуса мероприятия и результативности нашего общения!

Поздравляю с началом подготовки к форуму, желаю удовлетворенности от совместной работы.

Всегда ваш,

президент X Невского радиологического форума – 2018

Мищенко Андрей Владимирович



Ежегодно проводится
в рамках форума
«Медицинская диагностика»



XII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ЛУЧЕВЫХ ДИАГНОСТОВ И ТЕРАПЕВТОВ

РАДИОЛОГИЯ – 2018

22–24 МАЯ, 2018

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»,
3-й павильон, 4-й этаж, зал №20



По вопросам
участия в научной программе:
оргкомитет национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2018»
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет).
Кафедра лучевой диагностики и терапии
г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1
Тел.: +7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07
E-mail: radiolog@inbox.ru

**Заявки на доклады принимаются
до 15 декабря 2017 г.**



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Экспо»
Тел. +7 (495) 721-88-66

Дорогие коллеги!

Выражаю уверенность, что XII Всероссийский национальный конгресс укрепит взаимопонимание и окажет серьезное стимулирующее воздействие на формирование рациональных алгоритмов обследования и лечения пациентов, позволит ознакомиться с передовыми разработками отечественных и зарубежных специалистов в области радиологии и традиционно предоставит возможность обсудить подходы и приоритеты в решении стоящих перед нами задач. Выбранный мультидисциплинарный формат позволит сконцентрироваться на формировании новых направлений и концепций развития лучевой диагностики, радиотерапии и ядерной медицины в Российской Федерации. Надеюсь на ваше сотрудничество и активное участие в работе конгресса.

До встречи!

С наилучшими пожеланиями,
Каприн Андрей Дмитриевич,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
президент конгресса «Радиология – 2018»



Реклама

СТОИМОСТЬ УЧАСТИЯ

Расширенный ранний регистрационный взнос (до 20.12.17)	4550 ₺
Промежуточный регистрационный взнос (с 21.12.17 по 21.02.18)	3500 ₺
Расширенный промежуточный регистрационный взнос (с 21.12.17 по 21.02.18)	6050 ₺
Поздний регистрационный взнос (с 22.02.18 по 10.05.18)	4500 ₺
Расширенный поздний регистрационный взнос (с 22.02.18 по 10.05.18)	7050 ₺
Регистрационный взнос при оплате на месте	5000 ₺
Однодневное участие (без портфеля участника, без сертификата)	2000 ₺
Аспиранты, ординаторы и интерны (без портфеля участника, с сертификатом без кредитов НМО)*	500 ₺
Рентгенолаборант (при предъявлении сертификата по рентгенологии либо справки из администрации медицинского учреждения, подтверждающей работу в рентгеновском кабинете МРТ)*	500 ₺
Председатели секций, первые докладчики	бесплатно
Студенты медицинских университетов (при предъявлении удостоверения, без портфеля участника, без сертификата)*	бесплатно

ОРГАНИЗАТОРЫ



Узнать более подробную информацию о предстоящем конгрессе, зарегистрироваться, загрузить тезисы и постерные доклады можно на сайтах www.mediexpo.ru, www.radiology-congress.ru

* Льготы аспирантам, ординаторам, интернам, студентам и рентгенолаборантам действуют при предъявлении соответствующего документа (студенческого, аспирантского удостоверения или справки).

В расширенный регистрационный взнос входит обед.



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики
венозной тромбоземболии¹

- Удобство применения
в клинической практике¹
- Оптимальный
фармакологический
профиль²
- Выраженный
антитромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений²



1. Инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

*** Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:**

Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и переходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст. **С осторожностью:** печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015), Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2, 4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015 и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
RU_ZIB-01-2017. Утверждено в печать 07.2017

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**