

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

онкология, гематология
и радиология №4, 2015

№

52

Академик
М.Р. ЛИЧИНИЦЕР
о проблемах, связанных
с применением
дженериков
у пациентов
с онкологическими
заболеваниями

6

Новое в лечении
распространенной
меланомы

22

Последовательная
таргетная терапия
метастатического рака
почки

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



CONTROVERSIES in
THROMBOSIS and HEMOSTASIS

Научное общество
«КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ»



Впервые в России совместно

20 - 22 ОКТЯБРЯ, 2016

Москва, Россия

8 я

**Всероссийская
конференция
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ
ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ
И ГЕМОРЕОЛОГИИ**

**CONGRESS ON
CONTROVERSIES IN
THROMBOSIS &
HEMOSTASIS (CITH)**

3rd



www.cith2016.ru

2-5 МАРТА 2016



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ЭНЦ

Эндокринологический
научный центр

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

«ДОСТИЖЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ
СЕГОДНЯ – РЕЗУЛЬТАТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЗАВТРА»
с форумом «Хирургия эндокринных органов:
междисциплинарное сотрудничество»



VII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

Достижения персонализированной медицины
сегодня – результаты практического
здравоохранения завтра



ПРИОРИТЕТНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний.
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике.
3. Эндокринология будущего – персонализированная медицина в XXI веке.
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику.
5. Орфанные заболевания в России.
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений.
7. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема.
8. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний.
9. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы.
10. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии.
11. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии.
12. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология.
13. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии.
14. Актуальные проблемы эндокринной хирургии.
15. Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии дистанционного обучения.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА:

1. Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
2. Опухоли гипофиза. АКТГ-зависимый гиперкортицизм.
3. Опухоли надпочечников. Адренокортикальный рак. Феохромоцитома. Макронодулярная гиперплазия.
4. Гиперпаратиреоз.
5. Нейроэндокринные опухоли.
6. Эндокринная гинекология. Хирургические методы в лечении эндокринного бесплодия, синдрома поликистозных яичников, нарушений развития пола.
7. Бариатрическая хирургия.

ОРГАНИЗАТОРЫ: Министерство здравоохранения Российской Федерации
Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, Ленинский пр-т, 32А
Здание Президиума Российской академии наук

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ: WWW.RUSENDO.COM



«Современные технологии в эндокринологии, эндокринной хирургии и радиологии»

28-29 мая 2016 года



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе международной научной школы «Современные технологии в эндокринологии, эндокринной хирургии и радиологии» 28-29 мая 2016 года.

Традиционно организатором этого крупного научного мероприятия является Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии – подразделение ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава РФ. В 2016 году соорганизаторами школы выступят Санкт-Петербургский государственный университет и Региональная общественная организация «Санкт-Петербургское радиологическое общество».

Школа предназначена прежде всего для врачей эндокринологов, хирургов-эндокринологов, морфологов, радиологов. В работе школы примут участие ведущие специалисты из России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Мероприятия школы будут одновременно проходить в четырех конгресс-залах гостиницы «Парк Инн Пулковская» по адресу: г. Санкт-Петербург, площадь Победы, д. 1 (вход с ул. Варшавская). В программе школы – пленарные заседания, симпозиумы, мастер-классы, практические обучающие курсы с использованием современного диагностического оборудования.

Основная тематика школы – диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы, околощитовидных желез, надпочечников, лечение сахарного диабета.

От лица оргкомитета хочу пригласить вас принять участие в работе школы. В связи с ограниченным числом мест рекомендую всем участникам регистрироваться заранее на сайте школы www.endocrinesongress.com, на сайте Северо-Западного центра эндокринологии и эндокринной хирургии www.endoinfo.ru. По установившейся традиции научные мероприятия школы будут проводиться в субботу и воскресенье, что позволит большему числу специалистов принять участие в заседаниях.

До встречи в Санкт-Петербурге!

Председатель оргкомитета проф. А.Н. Бубнов

Организаторы школы:

- Санкт-Петербургский многопрофильный центр Минздрава РФ
- Санкт-Петербургский государственный университет
- Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии
- Региональная общественная организация «Санкт-Петербургское радиологическое общество»

Тематика школы:

1. Современные технологии диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы
2. Современные технологии диагностики и лечения заболеваний околощитовидных желез
3. Современные технологии диагностики и лечения заболеваний надпочечников
4. Осложнения в хирургии щитовидной железы: профилактика, диагностика и лечение
5. Современные подходы к определению тактики лечения рака щитовидной железы
6. Современные методы визуализации и радионуклидного лечения заболеваний органов эндокринной системы
7. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: основы тонкоигольной биопсии, принципы цитологической оценки препаратов

Официальный язык школы

Официальные языки – английский, русский. В ходе проведения школы будет организован синхронный перевод на официальные языки.

Место и время проведения школы

Адрес: Санкт-Петербург, гостиница «Пулковская», II корпус (вход с ул. Варшавская) конгресс-залы, 28-29 мая 2016 года.

Формы участия в работе научно-практической конференции:

- Участие в заседаниях конференции и представление устного доклада
- Стендовый доклад (постер)
- Участие в спонсорских симпозиумах
- Участие в заседаниях конференции в качестве слушателя
- Участие в выставке медицинского оборудования и расходных материалов.

Официальный сайт школы

Вся информация о школе публикуется на сайте www.endocrinecongress.com

По вопросам участия обращаться по телефону +7(911)904 98 58 Даниелян Наталья

Доступ в залы

Всем участникам школы будут выданы именные бейджи. Ношение бейджей во время проведения мероприятий школы является обязательным. Участники без бейджей не будут допускаться в конференц-зал.

Правила участия

Регистрация для участия в школе обязательна. Взнос за участие в школе не взимается до 1 мая 2016 г.

Регистрация участников школы проводится до 1 мая 2016 года на сайте www.endocrinecongress.com. Заполнение формы обязательно. При регистрации позднее 1 мая 2016 года взимается регистрационный взнос 1000 руб. Оплата в период проведения школы через кассу.

Условия размещения

Участники школы могут быть размещены в гостинице «Пулковская» и гостиницах различного класса в непосредственной близости от места проведения. Возможен заказ номеров в гостиницах по индивидуальным запросам участников по

E-mail: spb.ra.register@gmail.com

Будем рады вашему участию!

Эффективная
фармакотерапия. 52/2015
Онкология, гематология
и радиология. № 4

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

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

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

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

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

Тираж 7 000 экз.

Выходит 6 раз в год.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Академик М.Р. ЛИЧНИЦЕР:
«Каждый российский гражданин должен иметь возможность
получать качественное лечение» 6

Лекции для врачей

С.В. СЕМОЧКИН
Дексаметазон в терапии множественной миеломы 8

Медицинский форум

Новые перспективы лечения лимфопролиферативных заболеваний 16

Иммуноонкология: новая страница в лечении распространенной меланомы 22

Таргетная терапия метастатического рака почки:
как добиться оптимального клинического результата 32

Ксалкори: новые возможности таргетной терапии
ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого 40

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 52. Oncology, Hematology
& Radiology. Issue 4

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

A.M. GARIN (Section Oncology),

I.L. DAVYDKIN (Section Hematology),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

M. YERYOMINA,

m.eremina@medforum-agency.ru

Content

People. Events. Date

- Academician M.R. LICHINITSER:
'Each Russian Citizen Should Have an Opportunity to Receive
a High-Quality Treatment' 6

Clinical Lectures

- S.V. SEMOCHKIN
Dexamethasone in Treatment of Multiple Myeloma 8

Medical Forum

- New Perspectives in Treatment of Lymphoproliferative Diseases 16
Immuno-Oncology: a New Page in Treatment of Advanced Melanoma 22
Targeted Therapy of Metastatic Renal Cancer:
How to Achieve Optimal Clinical Outcome 32
Xalkori: New Opportunities of Targeted Therapy of ALK-Positive
Non-Small-Cell Lung Cancer 40



МОСКВА
25-26 марта
2016

Международная междисциплинарная конференция

РАК ЯИЧНИКОВ

при участии ASCO, ESGO

место проведения:

Интерконтиненталь Москва Тверская

(InterContinental Moscow Tverskaya),

г. Москва, ул. Тверская, 22



Академик М.Р. ЛИЧНИЦЕР: «Каждый российский гражданин должен иметь возможность получать качественное лечение»

Сегодня одной из приоритетных медицинских задач в области онкологии является применение качественных лекарственных средств, характеризующихся не только терапевтической эффективностью, но и высоким уровнем безопасности.

Об актуальных проблемах применения дженериков в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями в нашей стране рассказывает заместитель директора по научной работе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, руководитель отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, академик РАН, д.м.н., профессор Михаил Романович ЛИЧНИЦЕР.



– Михаил Романович, в отечественной медицине активно используются дженерики. По Вашему мнению, все ли воспроизведенные препараты, поставляемые на российский фармацевтический рынок, эффективны и безопасны?

– Дженерики используют во всем мире. В Соединенных Штатах Америки на их долю приходится около 20%. Дженерики применяют и в Евросоюзе, где особый акцент делают на собственном производстве. В России 77% противоопухолевых препаратов являются воспроизведенными. Замечу, что в странах с высоким уровнем развития медицины очень жесткий контроль качества неоригинальных лекарственных средств, существуют стро-

гие стандарты для биоаналогов и дженериков. В России также ведется большая работа по контролю качества данных препаратов. Но многое еще предстоит сделать. Дженерики широко применяются как в нашем центре, так и в других передовых клиниках России. Серьезных претензий к таким препаратам нет. Мне не известны случаи какой-либо необычной токсичности. Минздрав России уделяет вопросу эффективности и безопасности воспроизведенных препаратов большое внимание, но решающую роль должна сыграть организация, осуществляющая проверку неоригинальных лекарственных средств и выпускающая их на фармацевтический рынок.

– Не кажется ли Вам, что такая группа, как противоопухолевые лекарственные средства, должна быть выделена в Федеральном законе от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» отдельной строкой?

– Я абсолютно убежден, что для противоопухолевых лекарственных средств должен быть разработан специальный закон. Это жизненно важные препараты, и от их эффективности у большинства больных зависит прогресс в лечении рака, лейкоза, лимфом. Контроль за качеством дженериков противоопухолевых препаратов не должен отличаться от европейского. Тогда у пациентов не будет сомнения, применять их или нет.



Актуальное интервью

– **Участвуют ли врачи-практики в разработке законов, контролирующих использование дженериков?**

– Участвуют, но не всегда те, которые подходят для этого. Участие неквалифицированных специалистов в подобном процессе не обеспечит надлежащий уровень качества неоригинальных лекарственных средств.

– **Должны ли аналоги противоопухолевых препаратов проходить более строгий отбор?**

– Дженерик следует оценивать по критериям, позволяющим установить его соответствие оригинальному препарату. Только на основании закона вопрос не решить. На первом плане – неподкупность регулирующих органов. Ведь часто бывает так, что субстанцию поставили, а откуда – не известно. Пациенты должны быть уверены, что государство их защищает. Повторю: необходима жесткая система контроля качества неоригинальных лекарственных средств. Тогда будет не важно, где произведен препарат – в Индии, США или Китае. Ни одна страна в мире, даже самая развитая, не обходится без дженериков. Но они должны быть качественными.

– **В Соединенных Штатах Америки разработана классификация дженериков (класс А и В). Это удобно для врачей. Вы согласны?**

– Да, особенно в отношении биоаналогов. Сегодня это наиболее эффективные препараты. Их не так просто воспроизвести. И в США, и в Великобритании действуют строгие критерии соответствия.

– **Существует клиническая практика и существует экономическая целесообразность. Не думаете ли Вы, что в последнее время врачи из клиницистов превращаются в экономистов?**

– Это аморально. Больные должны получать эффективные лекарственные средства, с которыми они связывают надежду на излечение. Сегодня в онкологии наблюдается огромный прогресс, применяются методы рациональной терапии, специальные лекарственные средства. Они дорогостоящие. Но если препарат нужен пятерым из ста больных, предположим, раком легкого, то это не простая задача. Как ее решить? Назначить плохие лекарства при раке легкого всем больным, дать дорогостоящий препарат всем больным, дать лекарство, которое по-настоящему показано для лечения? Каждый российский гражданин должен иметь возможность получить качественное лечение.

– **Каковы, на Ваш взгляд, перспективы в онкологии?**

– Онкология всегда двигала развитие медицины. Это получило поддержку в нашем государстве, особенно в последний год. У нас появились специалисты мирового уровня. Прежде всего хочется сказать о химиотерапевтах, которые занимаются лекарственной терапией. Они высокообразованны, владеют иностранными языками, участвуют в российских и международных конгрессах. Нужно только дать им спокойно работать, а не регламентировать время приема больного семью минутами. Надо помнить, что беда может прийти к каждому и без грамотного специалиста с ней не справиться.

Буква закона

Статья 4 Федерального закона от 4 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями) гласит:

- ✓ воспроизведенный лекарственный препарат – лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями (пункт 12);
- ✓ терапевтическая эквивалентность – достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению (пункт 12.1);
- ✓ биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения (пункт 12.2);
- ✓ взаимозаменяемый лекарственный препарат – лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения (пункт 12.3)

Онкология



Дексаметазон в терапии множественной миеломы

С.В. Семочкин

Адрес для переписки: Сергей Вячеславович Семочкин, semochkin_sv@rsmu.ru

Дексаметазон – синтетический глюкокортикостероид. Одним из его ключевых свойств является способность индуцировать апоптоз в опухолевых В-клетках, что определяет важную роль препарата в лечении ряда гемобластозов, в том числе множественной миеломы (ММ). Дексаметазон в комбинации с другими препаратами обычно применяется во всех фазах лечения ММ, включая индукцию, консолидацию и некоторые режимы поддерживающей терапии.

Согласно объединенным данным исследований ММУ-2045, APEX и DOXIL-ММУ-3001 (парный анализ 218 пациентов), вероятность достижения ответа была выше (75 против 41%, $p < 0,001$), а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) продолжительнее (11,9 против 6,4 месяца; относительный риск (ОР) 0,595; $p = 0,051$) у больных, получавших комбинацию бортезомиба и дексаметазона (40 мг в неделю), по сравнению с пациентами, принимавшими только бортезомиб.

В ранних исследованиях показано, что добавление дексаметазона к леналидомиду позволяет получить дополнительный ответ у 29% пациентов, не ответивших на монотерапию.

Все значимые клинические исследования, касающиеся применения леналидомида как при первичной, так и рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, проводились в комбинации с дексаметазоном.

В исследовании фазы II CC-4047-ММ-002 серьезно предлеченных пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ с двойной рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу ($n = 221$) рандомизировали на две группы – группу помалидомида в комбинации с дексаметазоном (40 мг в неделю) и группу только помалидомида. Ответ на терапию продемонстрировали 33 и 18% больных ($p = 0,013$), а медиана ВБП составила 4,2 и 2,7 месяца (ОР 0,68, $p = 0,003$) соответственно.

Стартовую дозу дексаметазона в комбинации с другими препаратами подбирают в соответствии с возрастом и соматическим состоянием пациента.

Ключевые слова: дексаметазон, апоптоз, множественная миелома, бортезомиб, талидомид, леналидомид, помалидомид

Множественная миелома (ММ) – злокачественная плазмоклеточная опухоль с характерными проявлениями в виде секреции моноклонального парапротеина, литического поражения костей, гиперкальциемии, анемии и по-

чечной недостаточности. ММ чувствительна к терапии, но при этом не относится к излечимым заболеваниям [1]. Тем не менее достижения последних десятилетий в лечении ММ несомненны. С 1975–1977 гг. по 2002–2008 гг. фактическая пятилетняя общая

выживаемость (ОВ) увеличилась с 25 до 46% [2]. Прогресс в лечении ММ обусловлен совершенствованием диагностических возможностей и трансплантационных технологий, а также появлением двух новых классов противоопухолевых препара-

тов – иммуномодулирующих агентов (талидомида, леналидомида, помалидомида) и ингибиторов протеасомы (бортезомиба, карфилозомиба).

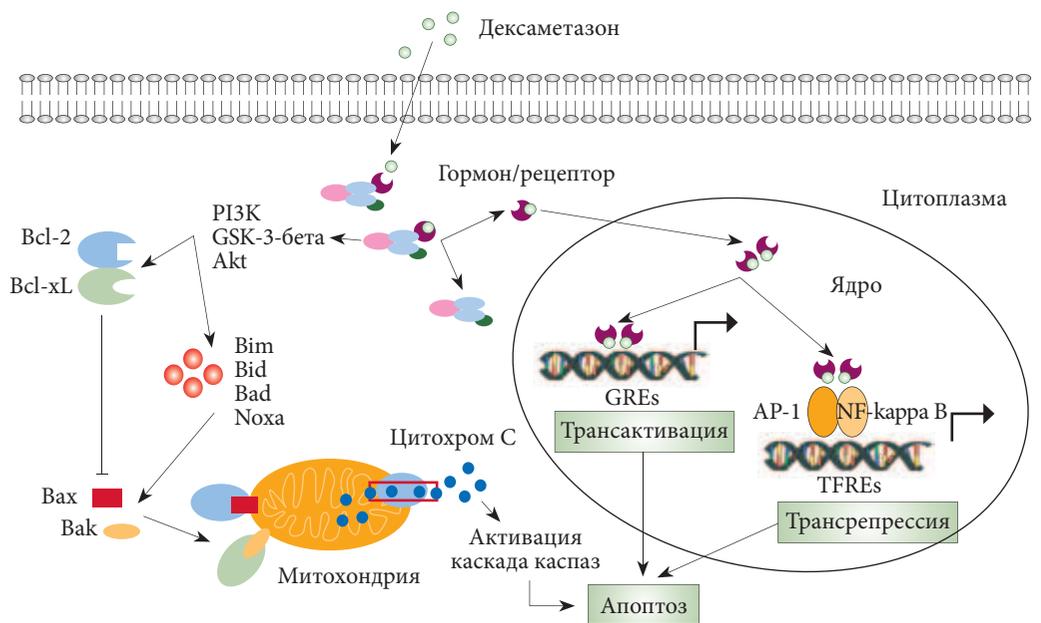
Глюкокортикостероиды (ГКС) – производные холестерина с широким спектром биологической активности. Одним из ключевых свойств этих препаратов является способность индуцировать апоптоз в нормальных и опухолевых В-клетках, что определяет их важную роль в лечении ряда гемобластозов, включая ММ [3].

Дексаметазон – синтетический ГКС, представляющий собой метилированное производное фторпреднизолона. Широко используется в терапии ММ, обычно в комбинации с другими препаратами. Дексаметазон применяется во всех фазах лечения, включая индукцию, консолидацию и некоторые режимы поддерживающей терапии. Еще в 1992 г. исследователи из MD Anderson Cancer Center (США) установили, что высокие дозы дексаметазона (ВДД) (240 мг/м²/цикл) эффективны у 43% первичных пациентов с ММ [4].

Результаты рандомизированного исследования показали, что активность режима VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) сопоставима с таковой ВДД. Это свидетельствует о ключевой роли в данной схеме именно дексаметазона [4].

ВДД позволяют получить ответ у 40% пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ [5]. Комбинация бортезомиба и дексаметазона достаточно эффективна у пациентов как с первичной [6], так и с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ [7].

В исследованиях *in vitro* показано, что дексаметазон и леналидомид обладают синергичным противоопухолевым эффектом в отношении клеток миеломных линий [8]. Комбинация иммуномодулятора (леналидомида, помалидомида) и дексаметазона считается общепринятым стандартом в лечении рецидивирующей и рефрактерной ММ [9, 10].



Примечание. GREs (glucocorticoid response elements) – последовательность геномной ДНК, отвечающей за взаимодействие с комплексом «рецептор – ГКС»; TFREs (transcription factor response elements) – последовательность ДНК, отвечающая за взаимодействие с факторами транскрипции; AP-1 (activator protein 1) – белок активатор 1; NF-kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – транскрипционный фактор; PI3K (phosphoinositide 3-kinases) – фосфатидилинозитол-3-киназы; GSK-3-бета (glycogen synthase kinase 3 beta) – киназа 3 гликогенсинтазы; Akt (Activated C-Kinase) – активированная C-киназа; Hsp90 (chaperone 90) – шаперон 90; Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) – регулятор апоптоза Bcl-2; Bcl-xL, Bax, Bak, Bim, Bid, Bad, Noxa – проапоптотические белки.

Рис. 1. Модель индукции дексаметазоном апоптоза в клетках множественной миеломы

Механизм действия дексаметазона при множественной миеломе

Все ГКС проникают через клеточную мембрану посредством пассивной диффузии и связываются с глюкокортикостероидным рецептором (РГКС), расположенным в цитоплазме. Диффузии способствуют небольшой размер и липофильная структура этих гормонов. РГКС относится к ядерным рецепторам и кодируется геном NR3C1, структурно расположенным на 5-й хромосоме (регион 5q31) [11]. Полимодалные эффекты РГКС в разных типах клеток зависят от его изоформ. В результате альтернативного сплайсинга (процесс, позволяющий одному гену производить несколько мРНК и соответственно белков) продуцируется пять изоформ РГКС: доминирующие GR-альфа и GR-бета и менее изученные, более редкие варианты GR-гамма, GR-А и GR-Р [3].

Не связанный с гормоном РГКС находится в цитоплазме клетки в составе белкового комплекса, включающего помимо него белок теплового шока hsp90 и еще нескольких протеинов, оказывающих ингибиторное влияние на рецептор [12]. Молекула hsp90 действует как шаперон, который не позволяет РГКС попасть в ядро клетки в не связанном с гормоном состоянии. Транскрипция при этом не запускается. После присоединения лиганда комплекс «РГКС – белок теплового шока» распадается, рецептор фосфорилируется и переносится в ядро, где взаимодействует с другими транскрипционными факторами, кофакторами и ДНК (рис. 1). Передвигаясь по ДНК, комплекс «гормон – рецептор» способен индуцировать или подавлять экспрессию специфических целевых генов посредством связывания с отвечающими элементами, локализованными в промоторных

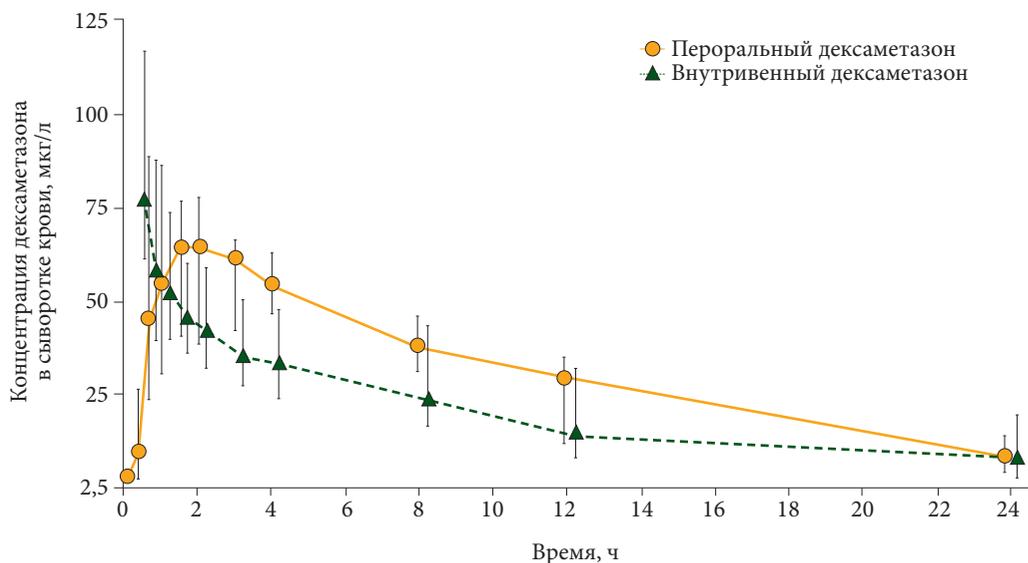


Рис. 2. Медиана и интерквартильные интервалы концентрации дексаметазона при пероральном приеме и внутривенном введении

регионах этих генов (трансактивация) [13]. При этом трансляция соответствующих белков либо усиливается, либо подавляется. Такой механизм действия получил название геномного эффекта ГКС. Ген *BCL2L11* кодирует проапоптотический белок *Bim* и привлекается в качестве ключевого гена смерти, вовлеченного в механизм индуцированного ГКС апоптоза, в том числе лимфоидных клеток [14, 15]. Трансактивация строго регулируется и обязательна для индукции ГКС апоптоза, протекающего по внутреннему митохондриальному пути [3, 14]. Ген *TSC22D3* кодирует индуцируемый ГКС белок, структурно представляющий так называемую лейциновую застезку (*GILZ*) – самый мощный регулятор подконтрольных ГКС генов [16]. Белок *GILZ* вовлекается в множество сигнальных путей, включая ядерный фактор *NF-κappa B* и *Ras*, а также служит критичным медиатором для реализации терапевтического эффекта ГКС [16]. После освобождения от ДНК рецептор экспортируется в цитоплазму и повторно становится полностью компетентным для связывания лиганда и проведения сигнала [17]. Кроме того, комплекс «гормон – рецептор» способен

связываться с другими транскрипционными факторами, находящимися в цитоплазме (транспрессия), в результате чего запускаются механизмы, получившие название негеномных. Наиболее вероятными мишенями для репрессивного воздействия дексаметазона и других ГКС, приводящего к апоптозу, служат два транскрипционных фактора: *NF-κappa B* [18] и активирующий белок *AP-1* [19]. ММ – молекулярно гетерогенное заболевание с хромосомными нарушениями, которые включают полные и частичные делеции 13-й или 17-й хромосомы, амплификацию 1q21, рекуррентные транслокации 14q32 или гипердиплоидность [20]. В отличие от нормальных плазмочитов в миеломных клетках отмечается высокая экспрессия генов *MMSET*, *FGFR3*, *CCND3*, *CCND1*, *MAF* и *MAFB*, которые являются партнерскими генами для транслокации 14q32 [21]. В случае возникновения мутации в области протоонкогена *MAF* прогноз крайне неблагоприятный. Подобные мутации сопровождаются гиперэкспрессией генов *c-MAF*, *MAFB*, *MAFA* и наблюдаются при транслокациях *t(14;16)* и *t(14;20)* [22].

В исследованиях *in vitro* миеломные клеточные линии с экспрессией *MAF* и *MMSET* оказались чувствительными к проапоптотическому эффекту дексаметазона, а *CCND1* – рефрактерными [23].

Фармакокинетика дексаметазона

После приема внутрь дексаметазон быстро и хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (биодоступность – 70–80%), а максимальная концентрация достигается через один-два часа. С белками плазмы крови связывается до 70% препарата, в основном с транскортином. Дексаметазон легко преодолевает гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический и плацентарный [24]. Объем распределения составляет 2 л/кг. Биотрансформация в основном осуществляется в печени посредством конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами до неактивных растворимых метаболитов. Выводится почками (максимум) и через кишечник, проникает в грудное молоко. Период полувыведения из крови составляет 1,8–3,5 часа, из тканей – 36–54 часа. У пациентов с хронической почечной недостаточностью экскреция дексаметазона не нарушается, коррекции доз не требуется [25].

Фармакокинетика дексаметазона зависит от способа введения. В исследовании, проведенном с участием пациентов с внебольничной пневмонией, было показано, что 6 мг перорального дексаметазона эквивалентно приблизительно 4 мг препарата, введенного внутривенно (рис. 2) [26].

У больных с кожной патологией 300 мг перорального дексаметазона при расчете площади под фармакологической кривой соответствовало 184 мг при внутривенном способе введения [27].

Особенности фармакокинетики дексаметазона при разных способах введения у пациентов с ММ не изучены. В большинстве клинических исследований в данной области использовался пероральный дексаметазон.



Дексаметазон в комбинации с другими противомиеломными препаратами

Сведения об активности бортезомиба при рецидивирующей и/или рефрактерной ММ получены в ходе двух клинических исследований фазы III APEx [28] и DOXIL-ММУ-3001 [29].

На монотерапии бортезомибом у пациентов, получивших от одной до трех линий терапии, частота достижения общего ответа составила 41–43%, включая 2–9% полных ремиссий, медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 6,2–6,5 месяца, ОВ – 29,8 месяца. В нескольких исследованиях фаз II и III было продемонстрировано, что добавление дексаметазона к бортезомибу существенно улучшает результаты [30–32].

В ретроспективном анализе объединенных данных исследований ММУ-2045, APEx и DOXIL-ММУ-3001 были выделены для парного сравнения две группы по 109 пациентов, получавших бортезомиб в комбинации с низкими дозами дексаметазона (НДД) (160 мг/цикл) или только бортезомиб [33]. Медианы кумулятивной дозы бортезомиба (27,02 и 28,60 мг/м²) и продолжительности терапии (19,6 и 17,6 недели) были сходными в обеих группах. Вероятность достижения ответа была выше (75 против 41%; относительный риск (ОР) 3,467; $p < 0,001$), а медианы ВДП (13,6 против 7,0 месяца; ОР 0,394; $p = 0,003$) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (11,9 против 6,4 месяца; ОР 0,595; $p = 0,051$) продолжительнее у пациентов, получавших комбинацию бортезомиба и дексаметазона, по сравнению с больными, принимавшими только бортезомиб. Различий по частоте нежелательных явлений всех степеней и случаев прекращения терапии вследствие токсичности не выявлено. Эти данные подтверждают потенциальную пользу включения дексаметазона в бортезомиб-содержащие схемы лечения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ.

Комбинация иммуномодулирующих препаратов (Immunomodulatory Drugs, IMiDs) с дексаметазоном также считается общепринятым стандартом лечения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ [1]. Первые клинические данные о том, что дексаметазон повышает активность IMiDs, были получены для талидомида.

В одном из первых исследований 28 пациентов с первичной ММ принимали талидомид в стартовой дозе 100–200 мг/сут с еженедельным повышением до максимально переносимой 600 мг/сут [34]. Половина больных параллельно получала дексаметазон (240 мг/м²/цикл). У пациентов обеих групп терапия продолжалась не менее трех месяцев. На терапию ответили 36% больных из группы талидомида и 72% – из группы талидомида и дексаметазона. Только во второй группе в 16% случаев была документирована полная ремиссия. Медиана времени до достижения ответа составила 4,2 и 0,7 месяца соответственно. Различий в токсичности между группами не зафиксировано. Авторы сделали однозначный вывод в пользу комбинации талидомида и дексаметазона.

Все значимые клинические исследования, касающиеся тестирования леналидомида как при первичной [35], так и рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, проводились в комбинации с дексаметазоном [36].

В ранних исследованиях было показано, что добавление дексаметазона к леналидомиду позволяет получить ответ у пациентов, которые не ответили на монотерапию. В частности, в одном из исследований фазы II с участием 102 пациентов ответа на терапию достигли 25% больных с рецидивирующей и рефрактерной ММ. Для усиления терапии рефрактерным пациентам добавили дексаметазон (40 мг/сут в 1–4-й и 15–18-й дни; суммарно 320 мг/цикл), что позволило получить дополнительный ответ еще у 20 (29%) из 68 пациентов [37].

Значимость дексаметазона в комбинации с помалидомидом была протестирована в сравнительном клиническом исследовании фазы II [38]. В протокол CC-4047-ММ-002 включались пациенты с рецидивирующей и рефрактерной ММ, которые ранее обязательно получали леналидомид и бортезомиб и прогрессировали непосредственно на последней линии терапии или в пределах 60 дней после ее окончания. Больные получали помалидомид (4 мг/сут в 1–21-й/28-й дни) ± НДД (160 мг/цикл). Ключевой целью исследования была оценка ВБП. Участников исследования ($n = 221$) (медиана количества линий предшествующей терапии – 5, разброс – 1–13) рандомизировали в группу помалидомида и НДД ($n = 113$) и в группу только помалидомида ($n = 108$). На терапию ответили 33 и 18% больных ($p = 0,013$) соответственно. Медиана ВБП составила 4,2 и 2,7 месяца (ОР 0,68; $p = 0,003$), медиана ОВ – 16,5 и 13,6 месяца соответственно. Основным нежелательным явлением 3–4-й степени была нейтропения, частота которой не различалась между группами (41 против 48%). В дальнейших исследованиях помалидомид тестировали исключительно в комбинации с НДД. Такая комбинация вошла в категорию рекомендованных методов лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ [39].

Данные о токсичности дексаметазона у пациентов с множественной миеломой

Современные данные о токсичности дексаметазона у пациентов с ММ получены в результате проведения нескольких клинических исследований фазы III, в которых группу сравнения составляли пациенты, получавшие только ВДД [10, 36].

В общей сложности в два параллельных исследования фазы III ММ-009 и 010 было включено 704 пациента с ММ, прогрессирующей после по крайней мере одной линии терапии [36]. Больных рандомизировали на две равные группы – леналидомида (25 мг/сут

ОНКОЛОГИЯ



Таблица. Рекомендуемые дозы дексаметазона в комбинации с IMiDs

Возраст, лет	Схема назначения	Суммарная доза, мг/цикл
< 65	40 мг/сут в 1–4-й и 15–18-й дни для первых четырех циклов, далее 40 мг в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни	320 (цикл 1–4), 160 (≥ 5)
65–75	40 мг в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни	160
> 75	20 мг в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни	80

Примечание. ВДД (40 мг/сут в 1–4-й, 9–12-й и 17–20-й дни; суммарно 480 мг/цикл) рекомендуются для пациентов с неотложными состояниями (почечная недостаточность, гиперкальциемия и компрессия спинного мозга опухолевыми массами).

в 1–21-й/28-й дни) и ВДД (40 мг/сут в 1–4-й, 9–12-й и 17–20-й дни; суммарно 480 мг/цикл) либо плацебо и ВДД. В случае прогрессирования заболевания пациенты из второй группы могли переходить в открытое исследование с леналидомидом. В группе ВДД основными проявлениями токсичности 3-й степени и выше были нейтропения (3,4%), тромбоцитопения (6,3%), анемия (6,0%), гипергликемия (7,7%), гипокалиемия (1,4%), пневмония (5,4%), тромботические осложнения (5,4%), слабость (4,9%), астения (5,1%).

В многоцентровое исследование фазы III CC-4047-ММ-003 было включено 455 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, одновременно рефрактерной к бортезомибу и леналидомиду [10]. Это были серьезно предлеченные пациенты (медиана количества линий терапии в анамнезе – 5, разброс – 2–17), из которых 74% были одновременно рефрактерными к бортезомибу и леналидомиду. Пациентов в соотношении 2:1 рандомизировали в группу помалидомида (4 мг в 1–21-й/28-й дни) в комбинации с НДД (40 мг/сут в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни; суммарно 160 мг/цикл) и группу только ВДД (480 мг/цикл). Около половины больных из группы ВДД в точке прогрессирования перешли в дополнительное открытое исследование с помалидомидом (ММ-003/С). Группа терапии ВДД состояла из 153 пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями у них были анемия (37%), тромбоцитопения (26%), нейтропения (16%), пневмония (10%) и астения (6,0%). Благодаря введенной в этом исследовании профилактике (низкомолекуляр-

ные гепарин, аспирин) случаев тяжелых тромбозомболических осложнений на фоне терапии ВДД не наблюдалось. Большая частота нежелательных явлений в данном исследовании была обусловлена колоссальной предлеченностью набранной когорты больных.

Длительное применение ГКС в комбинации с IMiDs, очевидно, несет в себе определенные противоречия. С одной стороны, доказано, что дексаметазон и IMiDs обладают синергичным непосредственным цитотоксическим эффектом в отношении клеток ММ. С другой стороны, иммуносупрессивный эффект тормозит иммуномодулирующий эффект в отношении Т- и NK-клеток, являющийся важной составляющей глобального успеха терапии [8]. Наиболее активно дексаметазон угнетает «наивные» Т-лимфоциты (CD45RA+) на ранних этапах активации, зависимых от интерлейкина 2, а примированные клетки памяти (CD45RO+) – на поздних независимых стадиях [40]. С клинических позиций важно, что длительное применение ВДД сопровождается повышением инфекционной смертности, особенно у пожилых пациентов [41]. Согласно консенсусу ведущих европейских экспертов в области ММ, стартовую дозу дексаметазона в комбинации с другими препаратами следует выбирать в соответствии с возрастом пациента (см. таблицу) [42, 43]. С учетом общего состояния пациента и спектра коморбидных состояний стартовая доза может быть снижена по сравнению с рекомендуемой.

В отношении первичной ММ однозначно показано преимущество комбинации леналидомида и НДД

по сравнению с ВДД. В исследовании E4A03 Восточной онкологической группы (США) было включено 455 пациентов с первичной симптоматической ММ [35]. Все пациенты получали леналидомид (25 мг/сут в 1–21-й/28-й дни). Рандомизация заключалась в назначении в равной пропорции либо ВДД (480 мг/цикл), либо НДД (160 мг/цикл). После четырех циклов больные могли получать аутологичную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток либо продолжать принимать участие в исследовании вплоть до прогрессирования. Вероятность достижения ответа после первых четырех циклов была выше в группе ВДД (ОР 1,75; 80%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,30–2,32; $p=0,008$). Однако одностепенная ОВ в группе НДД оказалась лучше (96%; 95% ДИ 94–99), чем в группе ВДД (87%; ДИ 82–92; $p=0,0002$). Терапия ВДД была остановлена, и больных перевели на НДД. Ухудшение ОВ было связано с большей токсичностью. Нежелательные явления 3-й степени и выше в течение первых четырех месяцев в группе ВДД имели место у 52% пациентов. В группе НДД этот показатель составил 35% ($p=0,0001$). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й степени и выше были тромбозы глубоких вен (26 против 12%; $p=0,0003$), инфекции, включая пневмонию (16 против 9%; $p=0,04$), и слабость (15 против 9%; $p=0,08$). Высокая стартовая доза дексаметазона (480 мг/цикл) рекомендуется только для пациентов с такими неотложными состояниями, как почечная недостаточность, гиперкальциемия и компрессия спинного мозга опухолевыми массами, когда необходимо получить максимально быстрый ответ [42]. В отношении пациентов, достигших стабильного ответа на терапии IMiDs и дексаметазоном, нет общепризнанного мнения и доступных данных о том, как долго следует применять дексаметазон и можно ли в какой-то временной точке прекратить его прием. ☺



Литература

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59. № S3. С. 2–24.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015 // CA Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65. № 1. P. 5–29.
3. Smith L.K., Cidlowski J.A. Glucocorticoid-induced apoptosis of healthy and malignant lymphocytes // Prog. Brain Res. 2010. Vol. 182. P. 1–30.
4. Alexanian R., Dimopoulos M.A., Delasalle K., Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma // Blood. 1992. Vol. 80. № 4. P. 887–890.
5. Friedenberг W.R., Kyle R.A., Knospe W.H. et al. High-dose dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma // Am. J. Hematol. 1991. Vol. 36. № 3. P. 171–175.
6. Jagannath S., Durie B.G., Wolf J. et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma // Br. J. Haematol. 2005. Vol. 129. № 6. P. 776–783.
7. Kropff M.H., Bisping G., Wenning D. et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma // Leuk. Res. 2005. Vol. 29. № 5. P. 587–590.
8. Gandhi A.K., Kang J., Capone L. et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function // Curr. Cancer Drug Targets. 2010. Vol. 10. № 2. P. 155–167.
9. San-Miguel J.F., Dimopoulos M.A., Stadtmauer E.A. et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2011. Vol. 11. № 1. P. 38–43.
10. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 11. P. 1055–1066.
11. Theriault A., Boyd E., Harrap S.B. et al. Regional chromosomal assignment of the human glucocorticoid receptor gene to 5q31 // Hum. Genet. 1989. Vol. 83. № 3. P. 289–291.
12. Kirschke E., Goswami D., Southworth D. et al. Glucocorticoid receptor function regulated by coordinated action of the Hsp90 and Hsp70 chaperone cycles // Cell. 2014. Vol. 157. № 7. P. 1685–1697.
13. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? // Thorax. 2000. Vol. 55. № 7. P. 603–613.
14. Distelhorst C.W. Recent insights into the mechanism of glucocorticosteroid-induced apoptosis // Cell. Death. Differ. 2002. Vol. 9. № 1. P. 6–19.
15. Erlacher M., Michalak E.M., Kelly P.N. et al. BH3-only proteins Puma and Bim are rate-limiting for gamma-radiation- and glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells in vivo // Blood. 2005. Vol. 106. № 13. P. 4131–4138.
16. Ayroldi E., Riccardi C. Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ): a new important mediator of glucocorticoid action // FASEB J. 2009. Vol. 23. № 11. P. 3649–3658.
17. Haché R.J., Tse R., Reich T. et al. Nucleocytoplasmic trafficking of steroid-free glucocorticoid receptor // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. № 3. P. 1432–1439.
18. Feinman R., Koury J., Thames M. et al. Role of NF-kappaB in the rescue of multiple myeloma cells from glucocorticoid-induced apoptosis by bcl-2 // Blood. 1999. Vol. 93. № 9. P. 3044–3052.
19. Jonat C., Rahmsdorf H.J., Park K.K. et al. Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone // Cell. 1990. Vol. 62. № 6. P. 1189–1204.
20. Hervé A.L., Florence M., Philippe M. et al. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 14. P. 1893–1897.
21. Tian E., Sawyer J.R., Heuck C.J. et al. In multiple myeloma, 14q32 translocations are nonrandom chromosomal fusions driving high expression levels of the respective partner genes // Genes. Chromosomes. Cancer. 2014. Vol. 53. № 7. P. 549–557.
22. Herath N.I., Rocques N., Garancher A. et al. GSK3-mediated MAF phosphorylation in multiple myeloma as a potential therapeutic target // Blood Cancer J. 2014. Vol. 4. P. e175.
23. Kervoëlen C., Ménoret E., Gomez-Bougie P. et al. Dexamethasone-induced cell death is restricted to specific molecular subgroups of multiple myeloma // Oncotarget. 2015. Vol. 6. № 29. P. 26922–26934.
24. Duggan D.E., Yeh K.C., Matalia N. et al. Bioavailability of oral dexamethasone // Clin. Pharmacol. Ther. 1975. Vol. 18. № 2. P. 205–209.
25. Workman R.J., Vaughn W.K., Stone W.J. Dexamethasone suppression testing in chronic renal failure: pharmacokinetics of dexamethasone and demonstration of a normal hypothalamic-pituitary-adrenal axis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63. № 3. P. 741–746.
26. Spoorenberg S.M., Deneer V.H., Grutters J.C. et al. Pharmacokinetics of oral vs. intravenous dexamethasone in patients hospitalized with community-acquired pneumonia // Br. J. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 78. № 1. P. 78–83.
27. Tóth G.G., Kloosterman C., Uges D.R., Jonkman M.F. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone // Ther. Drug Monit. 1999. Vol. 21. № 5. P. 532–535.
28. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial // Blood. 2007. Vol. 110. № 10. P. 3557–3560.
29. Orlowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P. et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 25. P. 3892–3901.
30. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J.R. et al. Updated survival analyses after prolonged follow-up of the phase 2, multicenter CREST study of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma // Br. J. Haematol. 2008. Vol. 143. № 4. P. 537–540.

ОНКОЛОГИЯ



31. Mikhael J.R., Belch A.R., Prince H.M. et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program // Br. J. Haematol. 2009. Vol. 144. № 2. P. 169–175.
32. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial // Cancer. 2006. Vol. 106. № 6. P. 1316–1319.
33. Dimopoulos M.A., Orłowski R.Z., Facon T. et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma // Haematologica. 2015. Vol. 100. № 1. P. 100–106.
34. Weber D., Rankin K., Gavino M. et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 1. P. 16–19.
35. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. № 1. P. 29–37.
36. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma // Leukemia. 2009. Vol. 23. № 11. P. 2147–2152.
37. Richardson P.G., Blood E., Mitsiades C.S. et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma // Blood. 2006. Vol. 108. № 10. P. 3458–3464.
38. Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R. et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study // Blood. 2014. Vol. 123. № 12. P. 1826–1832.
39. Dimopoulos M.A., Weisel K.C., Song K.W. et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone // Haematologica. 2015. Vol. 100. № 10. P. 1327–1333.
40. Гуцол А.А., Сохоневич Н.А., Юрова К.А. и др. Дозозависимые эффекты дексаметазона на функциональную активность Т-лимфоцитов разной степени дифференцировки // Молекулярная биология. 2015. Т. 49. № 1. С. 149–157.
41. Benboubker L., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 10. P. 906–917.
42. Dimopoulos M.A., Palumbo A., Attal M. et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement // Leukemia. 2011. Vol. 25. № 5. P. 749–760.
43. Dimopoulos M.A., Leleu X., Palumbo A. et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma // Leukemia. 2014. Vol. 28. № 8. P. 1573–1585.

Dexamethasone in Treatment of Multiple Myeloma

S.V. Semochkin

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Sergey Vyacheslavovich Semochkin, semochkin_sv@rsmu.ru

Dexamethasone is a synthetic glycocorticosteroid capable to induce apoptosis in tumor B cells. It is one of dexamethasone main properties that determines its important role in treatment of some hematology malignancies including multiple myeloma (MM). Dexamethasone is usually combined with other drugs and applied to all phases of treating MM including induction, consolidation and other regimens of supportive therapy. According to the combined data from three clinical trials MMY-2045, APEX and DOXIL-MMY-3001 (score-matched pairs analysis of 218 patients) the overall response rate was higher (75% vs. 41%; $p < 0.001$), and median progression-free survival (PFS) were longer (11.9 vs. 6.4 months; hazard ratio [HR] 0.595; $p = 0.051$) with bortezomib and dexamethasone (40 mg/week) versus bortezomib, respectively. In earlier studies, it has shown that combination of dexamethasone to lenalidomide allows to receive an additional therapeutic response for 29% patients resistant to monotherapy. All key clinical studies related to use of lenalidomide both during primary and relapsed and/or refractory MM were conducted with dexamethasone combination. In clinical phase II study CC-4047-MM-002 all intensively pre-treated patients with relapsed and refractory MM and who were double resistant to both lenalidomide and bortezomib ($n = 221$) were randomized into two groups: patients treated with pomalidomide combined with dexamethasone (40 mg/week) and patients treated with pomalidomide alone. The overall response rate was documented for 33% and 18% patients ($p = 0.013$), and median PFS was 4.2 and 2.7 months (HR 0.68, $p = 0.003$), respectively. A starting dose of dexamethasone combined with other drugs should be determined according to age and comorbidities of individual patient.

Key words: dexamethasone, apoptosis, multiple myeloma, bortezomib, thalidomide, lenalidomide, pomalidomide

iCONGRESS

11^й конгресс Профессиональной ассоциации андрологов России



25-28 МАЯ 2016, ДАГОМЫС



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Генитальная хирургия
- Фармакотерапия и профилактика в урологии
- Комплексная и комбинированная терапия в урологии
- Нанотехнологии в андрологии
- Робот-ассистированные операции в уроандрологии
- Нейроандрология
- Онкоурология
- Детская урология
- Лучевые методы диагностики и интервенционные методы лечения в уроандрологии
- Репродуктивная медицина. Роль государства и СМИ в профилактике мужских заболеваний
- Вклад андрологии в развитие российской урологии
- Андрологическая урология как важная составляющая общей урологии
- Особенности российской андрологии и самобытность ее развития

WWW.ICONGRESS-PAAR.RU

SCIENCE
FOR
ANDROLOGY



Новые перспективы лечения лимфопролиферативных заболеваний

В Москве 6 ноября 2015 г. состоялся симпозиум компании «Рош», посвященный инновационным терапевтическим методам борьбы с лимфопролиферативными заболеваниями. Специалисты обсудили последние достижения медицины, позволяющие добиваться уникальных результатов в терапии неходжкинских лимфом и хронического лимфолейкоза.



Профессор
Г.С. Тумян

Несмотря на возможности и интенсификацию химиотерапии, показатели общей выживаемости больных индолентными и агрессивными неходжкинскими лимфомами оставались неизменными до появления таргетных препаратов. Как отметила ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Гаяне Сепуговна ТУМЯН, начало применения в 1998 г. первого моноклонального анти-CD20 антитела – Мабтеры в корне изменило ситуацию в лече-

Современные подходы к оптимизации терапии В-клеточных неходжкинских лимфом

нии В-клеточных лимфом. Использование комбинации ритуксимаба (Мабтера) и химиотерапии при разных вариантах В-клеточных лимфом способствовало повышению показателей общей выживаемости больных^{1, 2}. Причем эффективность ритуксимаба не зависела от типа химиотерапии.

Мабтеру одним из первых таргетных препаратов начали использовать у пациентов с фолликулярной лимфомой. Доказано, что добавление Мабтеры к химиотерапии при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) приводит к «драматическому улучшению» результатов лечения³. Крайне важно, что у пожилых больных ДВКЛ добавление Мабтеры к химиотерапии способствует улучшению показателей беспрогрессивной и общей выживаемости⁴.

На сегодняшний день Мабтера включена в схемы лечения различных вариантов В-клеточных лимфом у пациентов разного возраста (рис. 1).

Мабтера применяется при индолентных и агрессивных не-

ходжкинских лимфомах в виде индукционной терапии, а также в качестве поддерживающей терапии в первой линии или в случае рецидива заболевания.

До недавнего времени с внутривенным введением Мабтеры были связаны определенные неудобства. Они касались доступа к периферической вене, расчета дозы и приготовления раствора. Компания «Рош» провела оптимизацию таргетного препарата, которая предусматривала коррекцию режима дозирования и способа введения. Итогом стала новая подкожная форма препарата Мабтера. Препарат Мабтера для подкожного введения уже зарегистрирован в России. Его появление на отечественном фармацевтическом рынке ожидается в ближайшее время.

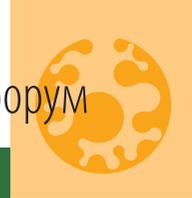
«Препарат очень удобен в использовании. Это флакон с готовым к употреблению раствором объемом 11,7 мл, который набирается шприцем объемом 20 мл, после чего с помощью тоненькой иглы вводится больному в подкожную

¹ Marcus R., Imrie K., Belch A. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma // Blood. 2005. Vol. 105. № 4. P. 1417–1423.

² Fisher R.I., LeBlanc M., Press O.W. et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 33. P. 8447–8452.

³ Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL // Blood. 2004. Vol. 104. № 3. P. 634–641.

⁴ Feugier P., Van Hoof A., Sebban C. et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 18. P. 4117–4126.



Сателлитный симпозиум компании «Рош»

жировую клетчатку», – уточнила докладчик.

Выбору наиболее оптимального режима дозирования формы для подкожного введения препарата Мабтера было посвящено исследование SparkThera (BP22333)⁵. 124 пациента с фолликулярной лимфомой, получившие внутривенно одну инфузию ритуксимаба и более, были рандомизированы на четыре группы: одну группу внутривенного введения Мабтеры в дозе 375 мг/м² и три группы подкожного введения Мабтеры в дозах 375, 625 и 800 мг/м². В результате анализа фармакокинетики различных доз препарата оптимальной была признана фиксированная доза 1400 мг, не зависевшая от веса и пола больного. В соответствии с полученными данными, фармакокинетические параметры сывороточной концентрации Мабтеры для подкожного (1400 мг) и внутривенного (375 мг/м²) введения сопоставимы. Мабтера для подкожного введения хорошо переносится. Профиль ее безопасности соответствует таковому внутривенной формы препарата.

Первая доза препарата Мабтера всегда вводится внутривенно. Это позволяет наблюдать за состоянием пациента и в случае развития побочных реакций корректировать терапию.

В исследовании III фазы SABRINA (BO22334) изучали безопасность, сопоставимость и эффективность препарата Мабтера для подкожного введения в фиксированной дозе 1400 мг⁶. 530 нелеченых пациентов с фолликулярной лимфомой были рандомизированы в группу внутривенного введения Мабтеры в дозе 375 мг/м² в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP или CVP и группу, получавшую

после первой внутривенной дозы препарата подкожную форму Мабтеры в дозе 1400 мг в комбинации с CHOP или CVP.

Согласно полученным данным, общий ответ на терапию в двух группах был сопоставим: для подкожной формы – 83%, для внутривенной – 84%. Однако частота полных ответов была выше в группе Мабтеры для подкожного введения в комбинации с химиотерапией: 42% – у мужчин, 49% – у женщин. В группе Мабтеры для внутривенного введения в комбинации с химиотерапией эти показатели составили 21 и 39% соответственно⁷.

Исследование SABRINA продемонстрировало сопоставимый профиль безопасности двух форм препарата Мабтера: частота всех зарегистрированных нежелательных явлений в группах была сходной (при подкожном введении – 93%, при внутривенном – 92%)⁶. Различия отмечались только в частоте инфузионных реакций за счет эритемы 1-й степени на месте подкожного введения. В группе подкожного введения Мабтеры инфузионные реакции были зафиксированы в 47% случаев, в группе внутривенного введения – в 33% случаев.

В немецком исследовании Prefmab оценивали, какую из двух форм введения Мабтеры предпочитают пациенты, получившие первую линию терапии по поводу В-клеточной неходжкинской лимфомы⁸. Подавляющее большинство участников исследования (82–84%) предпочли подкожную форму. Основные причины, по мнению пациентов, – более комфортное введение, менее продолжительное пребывание в клинике и меньший эмоциональный стресс.



Рис. 1. Сфера применения препарата Мабтера

Сказанное подтверждает и собственный исследовательский опыт профессора Г.С. Тумян: «Все 42 пациента, участвовавшие в исследованиях в нашей клинике, выбрали именно эту форму введения. Серьезных нежелательных явлений, связанных с ней, не наблюдалось». Ключевым благоприятным фактором при подкожном введении Мабтеры является улучшение эмоционального статуса больного. Подкожное введение позволяет значительно снизить время пребывания в клинике. Дело в том, что вместо четырех-пяти часов, необходимых для внутривенного введения Мабтеры, на подкожное введение уходит всего 10–15 минут. Фиксированная, более корректная доза Мабтеры и более физиологичный путь ее доставки в лимфатическую систему, минуя кровеносное русло, скорее всего ассоциируются с высокой эффективностью препарата. Следовательно, подкожное введение ритуксимаба удобно, безопасно и эффективно.

Далее профессор Г.С. Тумян кратко остановилась на возможностях первого гуманизированного гликоинженерного моноклонального анти-CD20 антитела 2-го типа – препарата Газива (обинутузумаб).

⁵ Salar A., Bouabdallah R., McIntyre C. et al. A Two-stage phase Ib study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of subcutaneous Rituximab in patients with follicular lymphoma as part of maintenance treatment // Blood. 2010. Vol. 116. Abstr. 2858.

⁶ A Study of MabThera (Rituximab) Subcutaneous Vs. MabThera (Rituximab) Intravenous in Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01200758.

⁷ Davies A., Merli F., Mihaljevic B. et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study // Lancet. Oncol. 2014. Vol. 15. № 3. P. 343–352.

⁸ Rummel M., Kim T.M., Plenteda C. et al. Prefmab: final analysis of patient satisfaction with subcutaneous versus intravenous rituximab in previously untreated Cd20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma // Value. Health. 2015. Vol. 18. № 7. A469.



IX научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения»

Препарат Газива в комбинации с хлорамбуцилом одобрен во многих странах мира, в том числе в России, для лечения хронического лимфолейкоза.

В настоящее время уже имеются положительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы GADOLIN, посвященного сравнительной оценке комбинации препарата Газива с бендамустином с последующей поддерживающей терапией Гази-

вой и монотерапии бендамустином у пациентов с индолентной неходжкинской лимфомой (НХЛ), рефрактерных к терапии, с включением ритуксимаба. Эти данные представлены в Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) и другие регуляторные органы для рассмотрения вопроса о расширении показаний к применению препарата Газива.

В заключение профессор Г.С. Тумян отметила, что кроме препаратов Мабтера и Газива портфолио потенциальных лекарственных препаратов компании «Рош» для лечения онкогематологических заболеваний включает иммуноконъюгат анти-CD79a (полатузумаб ведотин), малые молекулы – антагонист MDM2 и ингибитор BCL-2 (ABT-199), в отношении которых проводятся клинические исследования различных фаз.



Д.м.н.
Е.А. Никитин

По мнению заведующего дневным стационаром гематологии Московского городского гематологического центра ГКБ им. С.П. Боткина, д.м.н. Евгения Александровича НИКИТИНА, финальным арбитром эффективности того или иного метода лечения является клиническая практика. Получить же представление о лечении пациентов можно с помощью регистра. Согласно данным российского регистра, из 1392 больных хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) 25% не получали лечения при достаточном сроке наблюдения, 10% получали лечение в виде монохимиотерапии, 65% – в виде полихимиотерапии (наиболее популярный режим – FCR (44%)).

По данным Боткинской больницы, режим FCR занимает лидирующие позиции при выборе терапии первой линии: из 514 пациентов с хроническим лимфолейкозом его получали 39% больных. На втором

Хронический лимфоцитарный лейкоз: кто наши пациенты и что мы предлагали им раньше?

месте – хлорамбуцил – 16% пациентов. Режим FCR Lite или режим LR применяли по 12% пациентов. При выборе терапии второй линии пальма первенства принадлежит режимам FCR и FR – 21% пациентов, за ними следует режим BR – 18% больных, далее – хлорамбуцил – 16%. Какова эффективность разных режимов химиотерапии?

Согласно российским данным, при использовании алкилирующих препаратов в терапии первой линии время до следующей терапии составляет 18 месяцев, при добавлении к ним ритуксимаба этот период увеличивается до 33 месяцев, при использовании режима FCR Lite – до 54 месяцев, режима FCR – до 64 месяцев. Последний режим демонстрирует наибольшую эффективность и во второй линии терапии, поскольку медиана времени до следующей терапии достигает 29 месяцев. Таким образом, как в первой, так и во второй линии терапии наиболее эффективны комбинированные схемы с флударабином и Мабтерой.

Одна из причин, препятствующих проведению наиболее эффективных режимов химиотерапии, – коморбидность, которая в российской выборке больных ХЛЛ превышает 80%. В связи с этим режим FCR применяют у 40–45% больных. Остальные пациенты получают менее эффективные методы лечения. По

словам докладчика, коморбидность влияет на общую выживаемость при наличии серьезных патологий, к которым с учетом индекса Чарльсона (Charlson) можно отнести, например, тяжелую почечную недостаточность, вторичный рак, сердечную недостаточность, серьезную декомпенсацию кровообращения, сахарный диабет с осложнениями. В структуре смертности больных ХЛЛ преобладают причины, связанные с основным заболеванием – хроническим лимфолейкозом (61% случаев). Основной из данных причин является прогрессирование заболевания. На долю осложнений, связанных с терапией, приходится 11%, других причин – 28%. Уровень коморбидности влияет на причину смерти. Например, 72% пациентов с низким уровнем коморбидности (CIRS ≤ 4) умирают от хронического лимфолейкоза. Среди пациентов с высоким уровнем коморбидности (CIRS ≥ 5) причины смерти, связанные с ХЛЛ, имеют место в 53% случаев.

Какие существуют факторы прогноза у больных ХЛЛ?

В многовариантном анализе независимое прогностическое значение в выживаемости без прогрессирования имели мутация TP53/делеция 17p (4 балла), вариант без мутаций IgVH (2 балла), уровень бета-2-микроглобулина ≥ 3,5 мг/л (2 балла), стадия заболевания В/С (1 балл), возраст > 65 лет (1 балл).



Сателлитный симпозиум компании «Рош»

На сегодняшний день на основании этих прогностических факторов разработан международный прогностический индекс ХЛЛ, в соответствии с которым выделяют четыре группы риска. По данным международных исследований, пятилетняя общая выживаемость в группе низкого риска (0–1 балл) составляет 93,2%, в группе промежуточного риска (2–3 балла) – 79,4%, в группе высокого риска

(4–6 баллов) – 63,6%, в группе очень высокого риска (7–10 баллов) – 23,3%⁹. Эти данные сопоставимы с данными регистра Боткинской больницы, согласно которым пятилетняя общая выживаемость в группе низкого риска составляет 97%, в группе промежуточного риска – 77%, высокого риска – 64%, очень высокого – 14%.

«Общую выживаемость больных хроническим лимфоцитарным лей-

козом, даже с учетом поправок на возраст, предопределяет терапия первой линии. Чем эффективнее режимы, используемые в терапии первой линии, тем благоприятнее исход лечения. В этом помогают новые более эффективные и безопасные препараты, которые позволяют добиваться более качественных ремиссий и увеличивать продолжительность жизни пациентов», – констатировал Е.А. Никитин.

Новые перспективы в лечении хронического лимфолейкоза

По словам ассистента кафедры онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н. Татьяны Евгеньевны БЯЛИК, начало современной эры в терапии ХЛЛ связано с внедрением в клиническую практику моноклональных антител, в частности Мабтеры. Сегодня схема «ФС+Мабтера» в первой линии терапии признана стандартом лечения больных ХЛЛ с хорошим соматическим статусом.

Следует отметить, что неудачи лечения также имеют место: у 20% пациентов не исключен рецидив в течение двух лет. Анализ данных показал, что у 50% больных, имеющих ранний рецидив, выявляется делеция 17-й хромосомы¹⁰. Понимание биологии ХЛЛ и попытки улучшить результаты лечения привели к созданию молекул, влияющих на различные звенья патогенеза ХЛЛ, например ингибиторов сигнала BCR-комплекса (ибрутиниб, идела-

лисиб), проапоптотических препаратов (АВТ-199), моноклональных антител (офатумумаб, обинутузумаб). Для нормальной жизнедеятельности клетки необходима экспрессия функционально активного В-клеточного рецепторного комплекса, через который осуществляется проведение всех сигналов для пролиферации, миграции, выживания клетки¹¹. Эти сигналы поступают посредством первичных и вторичных мессенджеров, в роли которых выступают различные киназы. Блокируя с помощью лекарственного средства ту или иную киназу, можно ослаблять пролиферацию, миграцию, выживаемость клетки, влияя на микроклеточное окружение.

Ибрутиниб является ингибитором тирозинкиназы Брутона, необходимой для передачи сигнала от BCR. Данные исследования HELIOS продемонстрировали, что комбинированная терапия препаратами ибрутиниб, бендамустин и ритуксимаб (BR) приводит к значительному



К.м.н.
Т.Е. Бялик

улучшению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с плацебо + BR у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов¹².

В исследовании RESONATE-17 показано, что применение ибрутиниба у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ, которые имели делецию 17p и/или мутацию TP53, способствовало увеличению общей и беспрогрессивной выживаемости¹³.

⁹ Bahlo J., Kutsch N., Bergmann M. et al. The international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI) – an international meta-analysis // Hematological Oncology. 2015. Vol. 33. Suppl. 1. Abstr. 054.

¹⁰ Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9747. P. 1164–1174.

¹¹ Young R.M., Staudt L.M. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies // Nat. Rev. Drug. Discov. 2013. Vol. 12. № 3. P. 229–243.

¹² Chanan-Khan A.A., Cramer P., Demirkan F. et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SL): first results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study // J. Clin. Oncol. 2015. Abstr. LBA7005.

¹³ O'Brien S., Jones J.A., Coutre S. et al. Efficacy and safety of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the phase II RESONATE™-17 trial // American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. 2014. San Francisco, CA. Abstr. 327.



IX научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения»

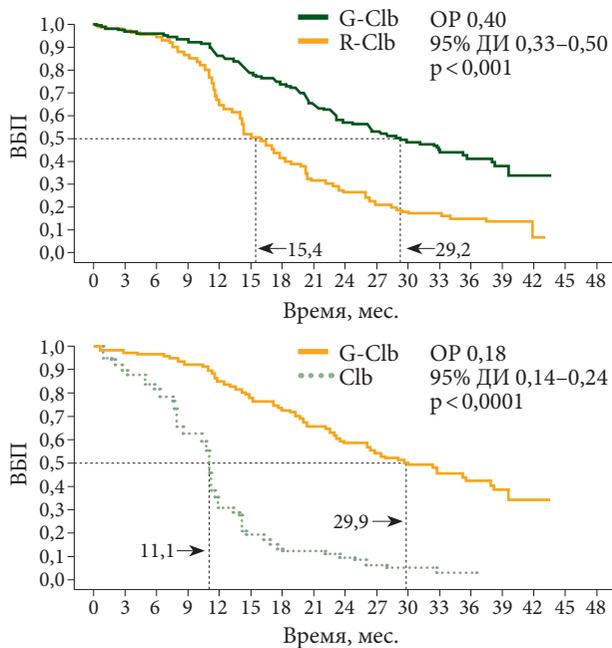


Рис. 2. Исследование CLL11: прямое сравнение беспрогрессивной выживаемости

Идедалисиб относится к ингибиторам PI3-киназы и способствует блокированию передачи сигналов, стимулирующих рост, пролиферацию и выживаемость клеток. В исследовании пациентам с рецидивирующим ХЛЛ назначали идедалисиб в комбинации с ритуксимабом. На фоне применения данной комбинации значительно улучшались показатели общей и беспрогрессивной выживаемости у пациентов с делецией 17p и/или мутацией TP53, делецией 11-й хромосомы, немутированным IgVH¹⁴.

Проапоптотический препарат АВТ-199 – потенциальный селективный ингибитор Bcl-2. Апоптоз может быть заблокирован различными способами, в том числе через систему гена Bcl-2, ответственного за нарушение соотношения анти- и проапоптотических белков. В связи с этим была разработана молекула, блокирующая антиапоптотический белок Bcl-2. АВТ-199 является третьей генерацией данной молекулы, отличается высокой активностью в опухолевых клетках, экспрессирующих Bcl-2, и не активен при экспрессии Bcl-XL.

Первым гликоинженерным моноклональным антителом анти-CD20 2-го типа является обинутузумаб (Газива). Благодаря уникальному механизму действия Газива способствует усилению индукции прямой гибели клеток и антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ)^{15, 16}. Как разъясняет Т.Е. Бялик, прямая гибель – это цитоплазматический тип гибели клеток с участием лизосом. Газива характеризуется многократно усиленной способностью индуцировать АЗКЦ и прямую гибель клеток по сравнению с антителами 1-го типа (ритуксимаб)¹⁷.

Чтобы выбрать наиболее эффективную и безопасную дозу препарата Газива, было проведено исследование I/II фазы. В нем участвовали пациенты с ХЛЛ, фолликулярной лимфомой, мантийноклеточной лимфомой, ДВКЛ и болезнью Вальденстрема, которые получали различные дозы препарата Газива. При сопоставле-

нии фармакокинетических данных установлено, что наилучшая насыщаемость мишеней происходит при введении 1600 мг в 1-й и 8-й дни первого курса и 800 мг в 1-й день последующих курсов терапии. Однако фиксированная доза 1000 мг один раз в 28 дней оказывает такой же эффект при проведении дополнительных инфузий на 8-й и 15-й дни первого курса терапии. Именно поэтому была выбрана фиксированная доза 1000 мг, которая обладает оптимальной эффективностью и снижает риск ошибок¹⁸.

В открытом многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании III фазы CLL11 у пациентов с нелеченым ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями сравнивали эффективность комбинации Газивы и хлорамбуцила с комбинацией Мабтеры и хлорамбуцила и с монотерапией хлорамбуцилом¹⁹. В исследование был включен 781 пациент с неблагоприятным соматическим статусом. Полученные результаты продемонстрировали преимущество комбинации Газивы и хлорамбуцила перед другими схемами лечения. Общий ответ в группе Газивы и хлорамбуцила составил 78,4%, из них полная ремиссия достигнута в 16,5% случаев, в группе Мабтеры и хлорамбуцила – 65%, из них полные ремиссии – в 4,9% случаев, а при монотерапии хлорамбуцилом – 31,4% при отсутствии случаев полной ремиссии²⁰. Комбинация Газивы и хлорамбуцила достоверно увеличивала беспрогрес-

¹⁴ Sharman J.P., Coutre S.E., Furman R.R. et al. Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib (Zydelig®) plus rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): efficacy analysis in patient subpopulations with del(17p) and other adverse prognostic factors // American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. 2014. San Francisco, CA. Abstr. 330.

¹⁵ Umana P., Moessner E., Grau R. et al. GA101, a novel therapeutic type II CD20 antibody with outstanding anti-tumor efficacy in non-Hodgkin lymphoma xenograft models and superior B cell depletion // Ann. Oncol. 2008. Abstr. 098.

¹⁶ Honeychurch J., Alduaij W., Azizyan M. et al. Antibody-induced nonapoptotic cell death in human lymphoma and leukemia cells is mediated through a novel reactive oxygen species-dependent pathway // Blood. 2012. Vol. 119. № 15. P. 3523–3533.

¹⁷ Herter S., Waldhauer I., Otz T. et al. Superior efficacy of the novel type II, glycoengineered CD20 antibody GA101 vs. the type I CD20 antibodies rituximab and ofatumumab // Blood. 2010. Vol. 116. Abstr. 3925.

¹⁸ Salles G., Morschhauser F., Lamy T. et al. Phase 1 study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients // Blood. 2012. Vol. 119. № 22. P. 5126–5132.

¹⁹ Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Head-to-head comparison of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus rituximab plus Clb in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and co-existing medical conditions (comorbidities): final stage 2 results of the CLL11 trial // Proc. ASH. 2013. Abstr. 6.

²⁰ Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 12. P. 1101–1110.



Сателлитный симпозиум компании «Рош»

сивную выживаемость более чем на год по сравнению с комбинацией Мабтеры и хлорамбуцила (29,2 против 15,7 месяца; отношение рисков (ОР) 0,40; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,33–0,50; $p < 0,001$) и более чем на полтора года по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом (29,9 против 11,1 месяца; ОР 0,18; 95% ДИ 0,14–0,24; $p < 0,0001$) (рис. 2)²¹. Медиана общей выживаемости пока не достигнута ни в одной из групп сравнения, однако уже продемонстрировано достоверное преимущество комбинации Газивы и хлорамбуцила перед монотерапией хлорамбуцилом по данному показателю (ОР 0,47; 95% ДИ 0,29–0,76; $p = 0,0014$) (рис. 3)²¹.

Согласно анализу частоты побочных эффектов двух комбинаций, добавление Газивы приводит к более частым инфузионным реакциям и тромбоцитопении по сравнению с Мабтерой¹⁹.

Положительные итоги клинического исследования CLL11 послужили основанием для одобрения FDA использования биологического препарата Газива в комбинации с хлорамбуцилом в терапии ХЛЛ. В настоящее время препарат включен в рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) по лечению ХЛЛ без неблагоприятных хромосомных аномалий в качестве терапии первой линии для пациентов ≥ 70 лет или более молодых пациентов с сопутствующими заболеваниями или ослабленных пациентов со значительными сопутствующими заболеваниями, не способных переносить аналоги пуринов. В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) комбинация Газивы и хлорамбуцила рекомендована для первой линии терапии ХЛЛ у пациентов со значимой коморбидностью и отсутствием делеции/мутации TP53.

Газива также включена в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний для терапии пациентов преклонного возраста.

Возможно, итоги продолжающегося исследования GREEN по оценке эффективности Газивы в комбинации с различными режимами химиотерапии у нелеченых пациентов и пациентов с рецидивирующим ХЛЛ позволят расширить рекомендации по применению препарата Газива.

Далее Т.Е. Бялик детально остановилась на способах применения препарата Газива в комбинации с хлорамбуцилом, акцентировав внимание на режимах дозирования:

- ✓ 1000 мг внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла (цикл 1);

- ✓ 1000 мг внутривенно в 1-й день каждого последующего 28-дневного цикла (циклы 2–6).

Введение первой дозы препарата в первом цикле терапии следует разделить на два этапа: 1-й день – 100 мг, 2-й день – 900 мг.

Таким образом, Газиву вводят в течение шести циклов (девять введений), каждый цикл длится 28 дней.

Заключение

Рост распространенности лимфопролиферативных заболеваний способствует активному поиску способов повышения эффективности терапии. Подкожная форма препарата Мабтера гарантирует больным неходжкинскими лимфомами эффективный и удобный способ введения, повышает их качество жизни.

Результаты ряда исследований показали, что фиксированная доза препарата Мабтера для подкожного введения, равная 1400 мг, соответствует по безопасности и эффективности расчетной дозе, используемой при внутривенном

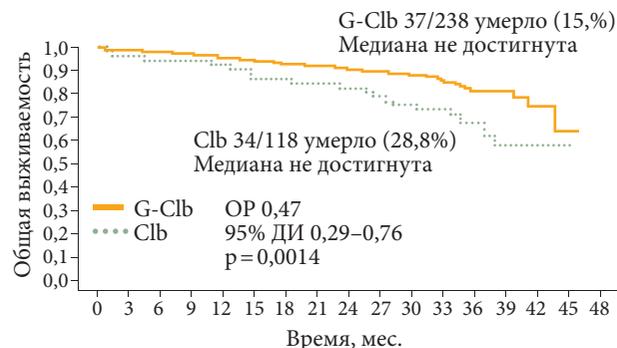


Рис. 3. Исследование CLL11: прямое сравнение общей выживаемости

Премедикацию глюкокортико-стероидами проводят за 60 минут перед инфузией Газивы, а антигистаминными и нестероидными противовоспалительными препаратами – за 30 минут перед инфузией.

Введение первых 1000 мг препарата Газива проводится следующим образом:

- ✓ инфузию первых 100 мг проводят со скоростью 25 мг/ч, она длится четыре часа;
- ✓ инфузию оставшихся 900 мг начинают с 50 мг/ч и увеличивают скорость на 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.

введении препарата при неходжкинских лимфомах.

Серьезным прорывом в лечении пациентов с ХЛЛ стало применение первого гликоинженерного моноклонального анти-CD20 антитела 2-го типа Газивы. Препарат Газива в комбинации с хлорамбуцилом предоставляет пациентам с ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями доказанные преимущества в выживаемости, не нарушая качество жизни, и рекомендован для применения в первой линии терапии ХЛЛ у данной группы пациентов в рамках основных мировых и российских рекомендаций по терапии лимфопролиферативных заболеваний. 🌟

²¹ Goede V, Fischer K, Engelke A. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study // Leukemia. 2015. Vol. 29. № 7. P. 1602–1604.



Иммуноонкология: новая страница в лечении распространенной меланомы

Интерес онкологов к проблемам лечения больных меланомой кожи не ослабевает. Причина тому – рост заболеваемости и смертности. Перспективным направлением в лечении распространенной меланомы кожи с помощью активации иммунной защиты был посвящен симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб» (Москва, 17 ноября 2015 г.). Эксперты обсудили инновационные возможности терапии ингибиторами регуляторных молекул ключевых этапов иммунного ответа ипилимумабом и ниволумабом¹ в восстановлении контроля над опухолью и достижении длительных стойких ремиссий у больных распространенной меланомой.



Профессор
А. Eggermont

По мнению профессора Alexander EGGERMONT (Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Франция), по-настоящему революционным прорывом в лечении меланомы можно считать появление иммунотерапии, направленной на преодоление толерантности иммунной системы к опухоли, и таргетной терапии, основанной на ингибировании сигнального пути клеточной пролиферации у пациентов со специфической мутацией.

Современный взгляд на проблему лечения распространенной меланомы. Результаты международных клинических исследований

Наиболее значима мутация онкогена BRAF. Она встречается у половины пациентов с данным заболеванием. BRAF-мутация активирует целый каскад реакций, приводящих к неконтролируемой пролиферации клеток опухоли, блокаде апоптоза и активации ангиогенеза. Этот каскад можно блокировать посредством таргетных препаратов – ингибиторов BRAF, MEK, ERK и т.д. Таким образом, можно получить ответы примерно у 50% пациентов с меланомой. Как показывают результаты исследований, на фоне терапии ингибитором BRAF-киназы (вемурафенибом) частота объективных ответов у пациентов с метастатической меланомой и положительным статусом мутации BRAF V600E была в десять раз выше, чем на фоне стандартной химиотерапии, а выживаемость без прогрессирования – в три раза. Однако прирост общей выживаемости

составил всего 3,9 месяца. По словам докладчика, в реальной практике у больного после выраженного, но короткого ответа через четыре месяца возможен рецидив заболевания.

Следующим шагом стала попытка увеличить эффективность лечения за счет двойной блокады каскада реакций с помощью комбинации ингибитора BRAF и ингибитора MEK. Анализ отдаленных результатов сравнения эффективности комбинации ингибиторов BRAF и MEK с эффективностью монотерапии ингибитором BRAF продемонстрировал незначительную разницу в увеличении общей выживаемости пациентов, которая была на восемь недель больше в группе комбинированной терапии. «Это говорит о том, что возможности комбинированной таргетной терапии, основанной на блокаде специфических мутаций, в лечении меланомы огра-

¹ В России препараты находятся в стадии регистрации.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

ничен», – уточнил профессор А. Eggermont. Он также высказал мнение, что при разработке таргетных препаратов нужно перенести акцент с направления соответствующих путей или каскадов реакций на точки пересечения различных сигнальных путей и сложные взаимодействия между ними. Такой точкой пересечения, например, можно считать eIF4E, в которой соединяются три сигнальных пути: RAS/RAF – PI3K – Caspase cascade (каспазный каскад).

Данные собственного исследования профессора А. Eggermont показали, что eIF4E является связующим звеном в развитии устойчивости к терапии ингибиторами BRAF и MEK. Воздействуя на данную точку пересечения, можно заблокировать все три сигнальных пути и повысить эффективность лечения меланомы.

Далее докладчик рассмотрел инновационный иммуномодулирующий подход к лечению меланомы с помощью ингибитора антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и ингибитора PD-1: «Это два модулятора, которыми мы можем активировать и блокировать иммунную систему так, чтобы иммунная терапия не только гарантировала высокую частоту ответа, но и обеспечивала устойчивые ответы до пяти лет».

Появление и дальнейшее прогрессирование опухоли, в частности, обусловлены механизмом ускользания опухолевых клеток от надзора иммунной системы². По словам докладчика, поистине революционной стала концепция подавления толерантности иммунной системы посредством «ингибирования ингибиторов против активации активаторов». Уже определены панели супрессорных и активирующих

молекул и на дендритной клетке, и на Т-лимфоците, но особое практическое значение в супрессии иммунного ответа имеют два пути – CTLA-4 и PD-1.

Экспрессия CTLA-4 на поверхности Т-лимфоцитов и его связь с соответствующей мишенью на поверхности антиген-презентирующих клеток тормозит активацию Т-лимфоцитов и подавляет Т-клеточный иммунный ответ. Блокада рецептора CTLA-4 может способствовать росту противоопухолевой активности Т-клеток. Первым ингибитором CTLA-4 является ипилимумаб – полностью гуманизованное рекомбинантное человеческое антитело.

Эффективность препарата изучали в ряде клинических исследований. Ипилимумаб стал первым препаратом, продемонстрировавшим общую выживаемость при неоперабельной или метастатической меланоме в рандомизированном исследовании фазы III³. В соотношении 3:1:1 пациенты были рандомизированы в группу монотерапии ипилимумабом, группу комбинации ипилимумаба и вакцины GP-100 и группу только вакцины GP-100. Ипилимумаб в дозе 3 мг/кг продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с вакциной. Медиана общей выживаемости в группах ипилимумаба составила 10,0 и 10,1 месяца против 6,4 месяца в группе вакцины. Кроме того, добавление вакцины к ипилимумабу не повлияло на увеличение его эффективности.

В другом исследовании фазы III сравнивали эффективность комбинации дакарбазина и ипилимумаба в дозе 10 мг/кг и комбинации дакарбазина и плацебо у 502 пациентов с метастатической мела-

номой, ранее не получавших лечения⁴. Установлено, что добавление ипилимумаба 10 мг/кг к стандартной химиотерапии не только приводит к увеличению общей выживаемости, но и сопровождается ростом показателей как однодичной, так и двух- и трехлетней общей выживаемости.

Совокупный анализ по долгосрочной выживаемости (F.S. Hodi и соавт.) объединил индивидуальные данные об общей выживаемости 1861 пациента, полученные в десяти проспективных и двух ретроспективных исследованиях фаз II и III с применением ипилимумаба при метастатической меланоме. Согласно анализу, медиана общей выживаемости в среднем составила 11,4 месяца при трехлетней выживаемости на уровне 22%. По словам докладчика, ипилимумаб прекрасно работает и у пациентов с неудачным предшествующим опытом лечения, но наиболее эффективен у первичных больных. Причем препарат одинаково эффективен и в дозе 3 мг/кг, и в дозе 10 мг/кг.

Профессор А. Eggermont представил результаты собственного исследования, проведенного совместно с российскими экспертами. В исследовании сравнивали адъювантную терапию ипилимумабом с плацебо после полной резекции меланомы высокого риска стадии III (EORTC 18071)⁵. В рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III участвовал 951 пациент с полностью резецированной меланомой стадии III. Больные были рандомизированы в группу индукции ипилимумабом (n=475) в дозе 10 мг/кг один раз в три недели четырехкратно и группу индукции плацебо (n=476) по той же схеме с дальней-

² Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. 2011. Vol. 144. № 5. P. 646–674.

³ Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.

⁴ Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2517–2526.

⁵ Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 5. P. 522–530.

Онкология



шей поддерживающей терапией каждые 12 недель ипилимумабом или плацебо в соответствующей группе максимально до трех лет или до прогрессирования заболевания. Основной конечной точкой стала выживаемость без прогрессирования (ВБП), дополнительными – общая выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов.

Исследование EORTC 18071 достигло первичной конечной точки со значимым улучшением безрецидивной выживаемости больных, которая была выше в группе ипилимумаба. Двух- и трехлетняя ВБП в группе ипилимумаба отмечалась у 51,5 и 46,5% пациентов. В группе плацебо эти показатели составили 43,8 и 34,8% соответственно. Медиана ВБП в группе ипилимумаба достигла 26,1 месяца, в группе плацебо – 17,1 месяца. Уникальный механизм действия препарата объясняет его профиль нежелательных реакций, являющихся иммуноопосредованными. Среди наиболее частых нежелательных явлений аутоиммунной природы отмечались колит, эндокринопатии, гепатит. Они разрешались в течение четырех недель после прекращения приема ипилимумаба.

«Результаты исследования подтвердили наличие положительного эффекта по показателю безре-

цидивной выживаемости. В 2016 г. мы опубликуем данные исследования по общей выживаемости и долгосрочные – по выживаемости без метастазов», – пояснил докладчик. Он также отметил, что ипилимумаб в настоящее время разрешен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration – FDA) для использования в качестве адъювантной терапии в США.

Другим представителем нового класса ингибиторов рецепторов цитотоксических Т-лимфоцитов является ниволумаб – моноклональное антитело, блокирующее ключевую иммуносупрессорный рецептор PD-1 программированной гибели клетки, экспрессируемый на Т-лимфоцитах. В отличие от ипилимумаба, эффект которого развивается в лимфатических узлах, блокирование PD-1 с помощью ниволумаба происходит на периферии – в микроокружении опухоли, что существенно снижает степень аутоиммунной токсичности. «На сегодняшний день анти-PD-1 можно считать самым важным лекарственным средством в истории противоопухолевых препаратов. Он способен замещать многие режимы терапии. Мы получили одобрение на его использование при меланоме, раке почки, немелкоклеточном раке

легкого. В ближайшее время надеемся получить разрешение на его применение при опухолях самых разных локализаций», – заметил профессор А. Eggermont.

CTLA-4 и PD-1 являются ключевыми точками иммунного контроля. Уже получены результаты рандомизированного двойного слепого исследования фазы III (CA209-067), подтверждающие концепцию, согласно которой одновременная блокада CTLA-4 и PD-1 может вызвать более эффективный и длительный опухолевый ответ⁶. Одновременное назначение ипилимумаба 3 мг/кг и ниволумаба 1 мг/кг показало наиболее высокую частоту объективных ответов (57,6%) по сравнению с применением ниволумаба или ипилимумаба в монорежиме. Оценка мутационной нагрузки и чувствительности к комбинации ингибиторов CTLA-4 и PD-1 продемонстрировала ее высокую эффективность у пациентов с низкой экспрессией PD-L1.

Завершая выступление, профессор А. Eggermont предположил, что в ближайшие годы будут доминировать комбинированные препараты, а подавление толерантности у больных метастатической меланомой станет основой любой терапии, способной приводить к излечению более чем в 50% случаев в течение последующих пяти лет.



Д.м.н.
С.А. Проценко

Место иммунотерапии в лечении распространенной меланомы: инновационный подход

Повсеместный интенсивный рост заболеваемости меланомой кожи и смертности от нее, а также прогресс современной терапии объясняют возросший интерес медицинского сообщества к проблеме. По данным заведующей отделением химиотерапии и инновационных технологий НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова

(Санкт-Петербург), д.м.н. Светланы Анатольевны ПРОЦЕНКО, прогноз Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на ближайшие десять лет неутешительный: заболеваемость меланомой кожи увеличится на 25%.

В структуре онкологической заболеваемости в России меланомы кожи не занимает лидирующие позиции – 1,9% у женщин и 1,2%

⁶ Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 2. P. 122–133.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

у мужчин. Однако по интенсивности роста ей принадлежит одно из первых мест: за период с 2003 по 2013 г. показатель заболеваемости увеличился с 4,82 до 6,25 случая на 100 000 населения⁷. Самый высокий уровень заболеваемости в Центральном и Приволжском федеральных округах. Следует отметить, что заболеваемость меланомой в нашей стране ниже, чем в Европе, США и Австралии. В Австралии показатель самый высокий – 54,5 случая на 100 000 жителей. Между тем доля пациентов с распространенными формами опухолевого процесса в России в два раза больше, чем в других странах, что является одной из основных причин высокого показателя смертности от меланомы.

Если обратиться к истории лекарственной терапии меланомы, можно заметить, что синтезированный в 1975 г. дакарбазин длительное время оставался золотым стандартом лечения, несмотря на его низкую эффективность. Комбинация цитокинов и цитостатиков также не способствовала повышению выживаемости. Появившиеся в 1990-х гг. высокие дозы интерлейкина 2 и интерферона альфа позволили добиться выживаемости лишь в 30–35% случаев при выраженной токсичности.

За последние пять лет в мире произошел настоящий революционный прогресс лекарственной терапии метастатической меланомы. Появление ипилимумаба и ниволюмаба позволило говорить об открытии новой эры в иммуноонкологии. Существующие на сегодняшний день препараты, ин-

гибирующие контрольные точки иммунитета, и другие препараты таргетной терапии помогают добиваться годичной общей выживаемости в 70–80% случаев, двухлетней – более чем в 50% случаев. С учетом высокой эффективности новых противоопухолевых препаратов пересматриваются клинические рекомендации по лечению больных метастатической меланомой кожи. Так, в обновленной версии рекомендаций Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) (NCCN Guidelines, Version 2016) в качестве первой линии терапии метастатической меланомы предусмотрена иммунотерапия ниволюмабом, пембролизумабом или комбинацией ниволюмаба и ипилимумаба, а также таргетная терапия при BRAF-онкогенных мутациях.

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2015 г., при выборе метода лечения меланомы кожи стадии IV и нерезектабельной меланомы кожи стадии III приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях. При активирующей мутации BRAF V600 в опухоли целесообразно назначение препаратов из группы ингибиторов BRAF-киназы. Для остальных проведение химиотерапии остается вариантом стандартного лечения.

С.А. Проценко остановилась на итогах лечения меланомы иммуноонкологическим препаратом ипилимумаб в рамках программ расширенного доступа до его регистрации в США и Европе.

Ипилимумаб был зарегистрирован FDA в 2011 г., но его исследования продолжались до мая 2013 г. Всего до регистрации терапии ипилимумабом получили свыше 14 000 пациентов в мире. Более того, практически 7000 больных получали данный препарат в программах расширенного доступа по жизненным показаниям. Согласно данным, медиана общей выживаемости ранее не леченных пациентов, получавших ипилимумаб в программе раннего доступа, составила 17,5 месяца, годичная выживаемость регистрировалась в 59,2% случаев.

Важный момент: профиль безопасности ипилимумаба в программах расширенного доступа практически не отличался от такового в клинических исследованиях. Отсутствовали сообщения о новых нежелательных явлениях, не отмечалось клинически значимых отличий в подгруппах пациентов по частоте нежелательных явлений 3–4-й степени^{8,9}.

По словам докладчика, сопутствующая патология у больных меланомой кожи пожилого возраста становится камнем преткновения для назначения иммунологического лечения. Анализ результатов терапии ипилимумабом 3 мг/кг у пожилых пациентов позволил сделать вывод, что не только эффективность, но и безопасность препарата сходна у пациентов разных возрастных групп⁸. Ипилимумаб также назначали больным меланомой кожи с метастазами в головном мозге по программе расширенного доступа в США (CA184-045) и Италии^{10, 11}. Медиана общей

Онкология

⁷ Каприн А.Л., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2014.

⁸ Lawrence D., McDermott D., Hamid O. et al. Ipilimumab (IPI) Expanded Access Program (EAP) for patients (pts) with Stage III/IV melanoma: safety data by subgroups [abstract] // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 9. P. 1129.

⁹ Maio M., Chiarion Silei V., Pilla L. et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pretreated, ocular melanoma: experience from Italian clinics participating in the European Expanded Access Programme (EAP) [abstract] // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 9. P. 1133.

¹⁰ Heller K.N., Pavlick A.C., Hodi F.S. et al. Safety and survival analysis of ipilimumab therapy in patients with stable asymptomatic brain metastases // J. Clin. Oncol. 2011. Abstr. 8581.

¹¹ Queirolo P., Spagnolo F., Ascierto P.A. et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases // J. Neurooncol. 2014. Vol. 118. № 1. P. 109–116.



В обновленной версии рекомендаций Национальной всеобщей онкологической сети США в качестве первой линии терапии метастатической меланомы предусмотрена иммунотерапия ниволумабом, пембролизумабом или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба, а также таргетная терапия при BRAF-онкогенных мутациях

выживаемости составила шесть месяцев в американской когорте больных и 4,3 месяца в итальянской при годичной общей выживаемости 20%.

Программа расширенного доступа по использованию ипилимумаба у больных метастатической меланомой проводилась и в нашей стране. В программе приняли участие исследователи РОНЦ им. Н.Н. Блохина, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Санкт-Петербургского онкологического диспансера. Участниками исследования стали порядка 242 больных диссеминированной меланомой в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1 в 95,5%). Средний возраст – 51 год (18–81 год). В объединенный анализ были включены 111 пациентов с признаками прогрессирования опухолевого процесса, получавшие ранее от двух до шести линий терапии. Все больные получали ипилимумаб 3 мг/кг один раз в три недели, всего четыре введения.

Побочные эффекты на фоне терапии были предсказуемы и проявлялись в виде кожной токсичности, изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринопатий. Нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались в 10,4% случаев: сыпь/зуд – в 4,2%, диарея/колит – в 2,8%, эндокринопатии – в 1,4%. Оценка эффективности показала

полный регресс у трех (2,5%) пациентов, частичный – у 16 (13,2%), стабилизацию опухолевого процесса – у 26 (21,5%) больных. Медиана длительности ответа на лечение составила 21,5 месяца, медиана длительности наблюдения – 21,4 месяца.

Как отметила С.А. Проценко, существуют определенные маркеры эффективности терапии. Анализ общей выживаемости в зависимости от уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) показал, что ее повышенный исходный уровень статистически достоверно ($p=0,001$) коррелирует с худшей общей выживаемостью по сравнению с нормальным уровнем ЛДГ. Анализ общей выживаемости в зависимости от ответа на лечение продемонстрировал, что медиана общей выживаемости не достигнута в подгруппах со стабилизацией процесса или объективным ответом на терапию в отличие от подгруппы с прогрессированием заболевания, в которой медиана составила 7,1 месяца.

На показатель общей выживаемости влияет и общее состояние больного. У пациентов с показателем 0 по шкале ECOG/ВОЗ общая выживаемость была лучше и медиана общей выживаемости не была достигнута. У больных с ECOG 1 общая выживаемость составила 9,2 месяца, у пациентов с ECOG 2 – 0,69 месяца.

Кроме того, в ходе исследования отмечалась тенденция к лучшей выживаемости у больных с наличием иммуноопосредованных нежелательных явлений. В подгруппе с нежелательными явлениями любой степени медиана общей выживаемости не достигнута, а в подгруппе без таковых она составила 13,74 месяца.

Эффективность персонализированной терапии с использованием ипилимумаба у больных метастатической меланомой С.А. Проценко продемонстрировала на конкретном примере.

Больной М. 42 лет перенес несколько оперативных вмеша-

тельств: 10 ноября 2009 г. – иссечение меланомы поясничной области, пахово-бедренную лимфаденэктомию, в октябре 2010 г. при прогрессировании заболевания – иссечение опухоли.

В январе 2011 г. началось прогрессирование: метастазирование в лимфоузлах, надпочечниках. Больному проведено четыре линии лекарственной терапии, включая иммунотерапию Реафероном и различные режимы химиотерапии. 18 июля 2011 г. проведено иссечение рецидива в области рубца с метрономным назначением Эндоксана и метотрексата.

В ноябре 2011 г., после обнаружения мутации в гене BRAF, больному начали терапию вемурафенибом 960 мг два раза в сутки. На фоне терапии был достигнут частичный ответ длительностью 24 месяца.

Через два года от начала лечения, в ноябре 2013 г., отмечалось прогрессирование заболевания – появление нового очага в мягких тканях, надпочечнике.

В декабре 2013 г. пациента включили в программу расширенного доступа к лечению ипилимумабом, на фоне которого наблюдался частичный регресс опухолевого процесса, сохранявшийся в течение пяти месяцев. В сентябре – ноябре 2014 г. была проведена реиндукция ипилимумабом, достигнут частичный регресс опухоли. Продолжительность эффекта на фоне терапии ипилимумабом составила 18 месяцев.

В настоящее время больной М. находится в удовлетворительном состоянии и получает вакцинотерапию.

Подводя итог, С.А. Проценко констатировала, что за последние пять лет лекарственная терапия метастатической меланомы сделала гигантский шаг вперед. Сегодня современная иммунотерапия позволяет добиваться выраженных и длительных эффектов, в том числе излечения.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Распространенная меланома: кому назначить иммунотерапию?

Как отметила ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Галина Юрьевна ХАРКЕВИЧ, иммунотерапия меланомы кожи с учетом высокой онкогенности опухоли всегда находилась в центре внимания исследователей. Вероятность излечения заболевания с помощью иммунотерапии появилась, когда были получены первые результаты исследований высокодозного режима интерлейкина 2 (ИЛ-2) при метастатической меланоме. Тогда частота объективных ответов составила 6–17%, хотя достижение длительных ответов имело место лишь у немногочисленной популяции больных (5%). Из-за высокой токсичности и сложности использования данный метод не получил широкого распространения. Он используется лишь в единичных центрах США и Дании. Первые реальные успехи иммунотерапии метастатической меланомы кожи связаны с препаратом ипилимумаб, который в рандомизированных исследованиях продемонстрировал преимущество в увеличении общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой. В настоящее время ипилимумаб вместе с ИЛ-2, ниволумабом и пембролизумабом зарегистрирован в США и Европе для лечения метастатической меланомы кожи. Докладчик выразила уверенность, что в ближайшее время ипилимумаб будет зарегистрирован и в России. Пока лишь немногие российские специалисты имеют возможность применять его в рамках программы широкого доступа.

К настоящему моменту накоплен солидный опыт применения ипилимумаба у пациентов с диссеминированной меланомой, участвовавших в клинических исследованиях и программе расширенного доступа, а также получавших лечение в реальной клинической практике¹². Представленные результаты свидетельствуют о том, что порядка 22% больных живут три года и более, 17% пациентов – семь лет. Наиболее длительный период наблюдения с момента начала терапии ипилимумабом составил 9,9 года. «По нашим данным, медиана общей выживаемости пациентов – 18 месяцев», – уточнила Г.Ю. Харкевич.

Таким образом, результаты клинических исследований и опыт применения ипилимумаба демонстрируют его способность вызывать достаточно длительную выживаемость у определенной популяции больных метастатической меланомой. Однако остается ряд нерешенных вопросов, к которым относится поиск прогностических маркеров эффективности терапии. По словам докладчика, пока не определены точные маркеры, следует применять косвенные. Например, оценивая эффективность терапии ипилимумабом, надо помнить о возможности нестандартного ответа на лечение этим препаратом, отличного от привычного ответа при проведении химиотерапии.

Существуют как минимум два варианта нестандартных ответов, ассоциируемых с общей выживаемостью и регистрируемых на терапию ипилимумабом и ингибиторами PD-1¹³. Первый вариант: ответ развивается после первоначально прогрессирующего заболевания.



К.м.н.
Г.Ю. Харкевич

Второй вариант: ответ на терапию и уменьшение объема опухоли развиваются после появления новых очагов. Исходя из таких наблюдений были разработаны иммунозависимые критерии ответа на терапию, которыми и нужно руководствоваться при оценке эффективности терапии ипилимумабом. Следовательно, преимущества от терапии ипилимумабом имеют не только пациенты, у которых зарегистрирован частичный или полный ответ опухоли по традиционным критериям, но и те, у кого наблюдался частичный или полный ответ по иммунозависимым критериям ответа на лечение. Ипилимумаб и ингибиторы PD-1 относятся к препаратам, не оказывающим прямого противоопухолевого воздействия. Их эффект развивается посредством стимуляции T-клеточного иммунного ответа. С их помощью контроль над заболеванием достигается у 30–40% больных. Если пациенты отвечают на терапию, можно рассчитывать, что это будет длительный контроль над заболеванием. Не стоит забывать, что иммунному ответу требуется время для реализации, и последующий прирост общей выживаемости может начаться после трех месяцев лечения. В 6–10% слу-

¹² Schadendorf D., Hodi S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49. Suppl. 3. Abstr. LBA24.

¹³ Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. № 23. P. 7412–7420.



В настоящее время ипилимумаб вместе с интерлейкином 2, ниволумабом и пембролизумабом зарегистрирован в США и Европе для лечения метастатической меланомы кожи

чаев ответ может реализоваться и после прогрессирования опухолевого процесса. При достижении общей выживаемости два-три года у больных есть вероятность дальше жить без прогрессирования заболевания.

Какие популяции пациентов будут получать преимущества от терапии ипилимумабом?

Данные рандомизированного исследования фазы III проде-

монстрировали, что ипилимумаб достоверно увеличивает общую выживаемость по сравнению с противоопухолевой вакциной у пациентов с нерезектабельной меланомой стадии III-IV³. Он был более эффективен и у пациентов со стадией M1, и у больных с метастазами в головном мозге, и у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ. Уровень ЛДГ в настоящее время изучается в качестве прогностического биомаркера ответа на терапию ипилимумабом и другими иммуноонкологическими препаратами.

Другое рандомизированное исследование фазы III показало преимущество в увеличении общей выживаемости при добавлении ипилимумаба к стандартной химиотерапии в первой линии⁴.

Таким образом, новые иммунологические препараты могут

быть эффективными у большого числа больных метастатической меланомой. Пока нет прогностических маркеров эффективности препаратов, восстанавливающих иммунный контроль. Но такие факторы, как скорость прогрессирования заболевания и уровень ЛДГ, способны влиять на эффективность терапии. Локализация метастазов и уровень экспрессии PD-L1 не являются факторами отбора для терапии, а мутационный статус и низкие дозы глюкокортикостероидов не влияют на эффективность лечения ипилимумабом.

В заключение Г.Ю. Харкевич отметила, что считает необходимым проведение проспективных исследований, направленных на поиск прогностических маркеров эффективности лечения.



К.м.н.
А.И. Семенова

Особенности профиля безопасности иммуноонкологических препаратов, их связь с механизмом действия

тельные явления (иоНЯ) напрямую связаны с введением препарата и обусловлены двумя важными составляющими – аутоиммунным воспалением, вызванным утратой толерантности Т-лимфоцитов к аутоантигенам, и инфильтрацией тканей активированными CD4+ и CD8+ клетками, продукцией воспалительных цитокинов¹⁴. Если рассматривать спектр токсичности ингибиторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1, он в целом схож для данных препаратов, хотя имеются и отличия. Более высокой токсичностью обладают ингибиторы CTLA-4, на фоне применения которых более чем в 20% случаев развиваются такие иоНЯ, как диарея, колит, кожная сыпь, зуд, лихорадка, озноб, в 3–20% случаев – гепатит, гипопизит, тиреоидит, надпочечниковая недоста-

точность, витилиго, очень редко (менее 2%) – эписклерит/увеит, панкреатит, нефрит, нейропатия, лимфаденопатия.

Обобщенные данные исследований CA184-004/CA184-022 и MDX010-20 фазы III продемонстрировали, что большинство иоНЯ возникает в фазе индукции ипилимумаба (первые 12 недель), часть из которых, например со стороны кожи или ЖКТ, разрешается к ее окончанию. Согласно анализу всех исследований фаз I и III + MDX010-20, фазы III (1498 пациентов с меланомой), наиболее часто среди всех нежелательных явлений на фоне терапии ипилимумабом встречались осложнения, связанные с препаратом. В большинстве своем они были легкой и умеренной степени (80–90% пациентов)¹⁵.

¹⁴ Weber J.S., Kudchadkar R.R., Gibney G.T. et al. Phase I/II trial of PD-1 antibody nivolumab with peptide vaccine in patients naive to or that failed ipilimumab // J. Clin. Oncol. 2013. Abstr. 9011.

¹⁵ Ibrahim R., Berman D., de Pril V.V. et al. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma // J. Clin. Oncol. 2011. Abstr. 8583.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Анализ частоты специфических проявлений показал, что наиболее часто НЯ отмечались со стороны кожи в виде сыпи (33,2%) и зуда (27,6%) и со стороны ЖКТ в виде диареи (37%) и колита (8%). Серьезные жизнеугрожающие НЯ, в частности перфорация толстой кишки или печеночная недостаточность, были слабо выражены и составляли менее 1%.

Разработаны эффективные способы устранения выраженных НЯ, которые предусматривают в первую очередь назначение глюкокортикостероидов (ГКС), симптоматической терапии. Терапия ГКС не уменьшает эффективность лечения ингибиторами CTLA-4.

А.И. Семенова привела алгоритмы лечения наиболее распространенных НЯ.

Диарея считается наиболее частым проявлением иоНЯ со стороны ЖКТ при терапии ипилимумабом и встречается в 27% случаев, но диарея 3–4-й степени тяжести имеет место лишь в 5% случаев¹⁶. В ряде случаев рекомендуется выполнение колоноскопии. Биопсия обычно демонстрирует признаки колита с наличием инфильтрации CD4 > CD8. Перфорация встречается крайне редко.

Алгоритм ведения пациентов с иоНЯ со стороны ЖКТ предусматривает: при диарее/колите 1-й степени тяжести – назначение симптоматической терапии, при 2-й степени – приостановление иммунотерапии и назначение инфузионной терапии, симптоматического лечения с последующим возобновлением иммунотерапии при разрешении симптомов; при 3–4-й степени тяжести – отмену иммунотерапии и назначение ГКС в дозе 1–2 мг/кг/сут с последующим снижением дозы или переводом на пероральный прием в эквивалентной дозе при стойком клиническом улучшении, эндоскопическое исследование и антибиотикопрофилактику.

При отсутствии ответа в течение трех – пяти дней следует рассмотреть возможность применения иммуносупрессантов, но инфликсимаб не должен использоваться при подозрении на перфорацию кишки и сепсис.

Гепатотоксичность также относится к иоНЯ, развивающимся на фоне ипилимумаба. Алгоритм коррекции иоНЯ со стороны печени включает: при гепатите 1-й степени (АСТ (аспартатаминотрансфераза)/АЛТ (аланинаминотрансфераза) \leq 2,5 верхней границы нормы (ВГН), билирубин \leq 1,5 ВГН) – продолжение иммунотерапии и мониторинг показателей; при гепатите 2-й степени (АСТ/АЛТ 2,5–5 ВГН, билирубин 1,5–3 ВГН) – приостановку иммунотерапии, проведение мониторинга и возобновление терапии при возвращении исходных показателей, а при сохранении или ухудшении симптомов – назначение ГКС перорально 0,5–1 мг/кг/сут. При гепатите 3–4-й степени (АСТ/АЛТ \geq 5 ВГН, билирубин \geq 3 ВГН) тактика сводится к отмене иммунотерапии, увеличению частоты мониторинга, внутривенному введению ГКС (1–2 мг/кг/сут). При неэффективности добавляют микофенолата мофетил 1 мг два раза в день.

Алгоритм ведения пациентов с НЯ со стороны кожных покровов предполагает: при 1–2-й степени поражения кожи (менее 30% площади поверхности кожи) – назначение симптоматического лечения на фоне продолжающейся иммунотерапии, если сохраняются симптомы более одной-двух недель – назначение ГКС перорально 0,5–1 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы в течение месяца и решение вопроса об антибиотикопрофилактике; при 3–4-й степени поражения (более 30% поверхности) – приостановление иммунотерапии и назначение ГКС

внутривенно (1–2 мг/кг/сут) с постепенным снижением дозы в течение месяца, антибиотикопрофилактику, возобновление иммунотерапии при снижении токсичности до 2-й степени или отмену иммунотерапии, если токсичность 4-й степени связана с ее приемом.

Алгоритм купирования иоНЯ со стороны эндокринной системы следующий. При бессимптомном повышении уровня тиреотропного гормона надо продолжить иммунотерапию, определить уровень свободного Т4, рассмотреть возможность консультации эндокринолога; при симптомной эндокринопатии – оценить эндокринную функцию, рассмотреть возможность сканирования гипофиза, приостановить иммунотерапию, назначить ГКС в высоких дозах внутривенно, гормонозаместительную терапию и возобновить иммунотерапию при разрешении симптомов; при подозрении на надпочечниковый криз – приостановить иммунотерапию, ввести стрессовую дозу ГКС с минералокортикоидной активностью внутривенно, назначить внутривенную инфузионную терапию и консультацию эндокринолога.

Большинство иоНЯ возникает в течение индукционной фазы терапии ипилимумабом. Согласно данным литературы, многие иоНЯ, например энтероколит, могут иметь волнообразное течение. Описаны даже случаи позднего возникновения иоНЯ (на 47-м месяце лечения). Терапия ГКС используется для купирования практически всех иоНЯ. Причем она может быть длительной, с постепенным снижением дозы.

Далее А.И. Семенова акцентировала внимание участников симпозиума на иоНЯ, обусловленных применением ингибиторов

Онкология

¹⁶ Beck K.E., Blansfield J.A., Tran K.Q. et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 15. P. 2283–2289.



Ипилимумаб и ниволумаб – блокаторы двух важнейших иммунорегуляторных путей, ингибирующих активность Т-лимфоцитов. Путь CTLA-4 блокирует ипилимумаб, путь PD-1 – ниволумаб.

Это объясняет некоторые отличия в отношении аутоиммунной токсичности препаратов, которая у ниволумаба в два-три раза ниже, чем у ипилимумаба

PD-1/PD-L1¹⁷. Наиболее частыми НЯ (5–20% случаев) считаются диарея/колит, сыпь/зуд, слабость, гепатит, инфузионные реакции и эндокринопатии, а редкими (менее 5% случаев) – пневмониты. Данные исследования демонстрируют, что терапия ниволумабом обычно сопровождается такими осложнениями, как слабость (31,8%), сыпь (23,4%), диарея/колит (17,8%), кожный зуд (13,1%), и не приводит к значительному росту токсичности 3–4-й степени тяжести (22,4%)¹⁸. Количество пневмонитов разной степени тяжести на фоне применения ниволумаба составляет 0,9–3%.

Алгоритм коррекции иоНЯ со стороны легких на фоне терапии ниволумабом должен включать:

- ✓ при 1-й степени (только рентгенологические изменения) – решение вопроса о приостановке иммунотерапии, консультацию пульмонолога/инфекциониста с динамическим наблюдением и возобновлением терапии ниволумабом при улучшении состояния;
- ✓ 2-й степени (невыраженные симптомы, ухудшение состояния) – приостановку иммунотерапии с назначением преднизолона 1–2 мг/кг/сут, консультацию

пульмонолога/инфекциониста, бронхоскопию/биопсию легкого, динамическое наблюдение с оценкой состояния каждые один – три дня, постепенное уменьшение дозы ГКС, возобновление терапии ниволумабом, антибиотикопрфилактику;

- ✓ 3–4-й степени (выраженные симптомы, появление гипоксии, жизнеугрожающие состояния, госпитализация) – отмену иммунотерапии с ежедневным мониторингом, консультацию пульмонолога/инфекциониста, назначение преднизолона 1–2 мг/кг/сут, антибиотикопрфилактику, бронхоскопию/биопсию легких, динамическое наблюдение, при улучшении постепенное снижение дозы ГКС в течение месяца, при ухудшении – иммуносупрессивную терапию.

Как известно, ипилимумаб и ниволумаб блокируют два важнейших иммунорегуляторных пути, ингибирующих активность Т-лимфоцитов. Путь CTLA-4 блокирует ипилимумаб, путь PD-1 – ниволумаб. Это объясняет некоторые отличия в отношении аутоиммунной токсичности препаратов, которая у ниволумаба в два-три раза ниже, чем у ипилимумаба⁶.

Наряду с более высокой эффективностью и длительностью противоопухолевого ответа одновременное назначение комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» способствует более резкому повышению токсичности 3–4-й степени, чем последовательное назначение препаратов (53 против 18%). Впрочем, это вполне ожидаемо. Прекращение лечения вследствие токсичности выражается вполне приемлемыми цифрами: 29% – при комбинации препаратов, 5% – при монотерапии ниволумабом, 13% – при монотерапии ипилимумабом. Важно, что у 65,7% пациентов, прервавших терапию комбинацией «ниволумаб + ипили-

мумаб» из-за НЯ, сохранялся противоопухолевый ответ.

Завершая выступление, А.И. Семенова сформулировала следующие выводы.

Современная иммунотерапия ингибиторами CTLA-4 и PD-1/PD-L1 наряду с высокой эффективностью характеризуется особым спектром НЯ. Большинство НЯ ингибиторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1 обусловлены механизмом их действия и являются иммуноопосредованными. Профиль безопасности современных ингибиторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1 достаточно изучен, но требует тщательного мониторинга и проведения своевременных лечебно-профилактических мер.

Заключение

Результаты клинических исследований в области иммуноонкологии и реальная клиническая практика разрушают сложившееся представление об иммунотерапии как о малоэффективном методе лечения. Инновационные препараты, блокирующие вызываемую опухолью иммуносупрессию, – ипилимумаб и ниволумаб позволяют достигать быстрого и длительного противоопухолевого ответа со стороны большого числа пациентов с метастатической меланомой.

Терапия ипилимумабом и ниволумабом удовлетворительно переносится большинством больных и обладает значимой клинической эффективностью.

Внедрение ипилимумаба и ниволумаба в клиническую практику существенно расширяет возможности терапии распространенной либо метастатической меланомы кожи, увеличивая частоту объективных ответов, а также общую выживаемость пациентов при сохранении качества жизни. ☺

¹⁷ Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 26. P. 2443–2454.

¹⁸ Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 10. P. 1020–1030.

Научно-практическая конференция

ФЛЕБОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

1 марта 2016

Здание Правительства Москвы

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+

Доступно на
Google play

Доступно на
App Store



Таргетная терапия метастатического рака почки: как добиться оптимального клинического результата

Рассмотрению современных стратегий терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) был посвящен симпозиум компании Pfizer, организованный в рамках XIX Российского онкологического конгресса (Москва, 17 ноября 2015 г.). В центре внимания специалистов оказались вопросы, касающиеся эпидемиологии рака почки и оценки прогноза заболевания, планирования и оптимизации последовательной таргетной терапии. Эксперты проанализировали динамику заболеваемости и смертности, возможности последовательной таргетной терапии в увеличении выживаемости больных мПКР, современные алгоритмы ведения таких пациентов.



Д.м.н.
Д.А. Носов

Открывая симпозиум, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Дмитрий Александрович НОСОВ обратил внимание коллег на значимость проблемы. Он представил данные о заболеваемости и смертности населения от рака почки в России¹. В 2013 г. было зарегистрировано 20 800 новых случаев заболевания

Эпидемиология рака почки в России

почечно-клеточным раком (ПКР). За 2003–2013 гг. темп прироста онкологической заболеваемости был высоким – 29,14% при среднегодовом показателе 2,51%. Анализ заболеваемости ПКР в зависимости от половой принадлежности показал, что рак почки в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин занимает четвертое место, у женщин – второе.

Заболеваемость населения ПКР в целом сопоставима во всех регионах. Тем не менее максимальный показатель имеет место в Уральском федеральном округе (11,0 на 100 000 населения), минимальный – в Северо-Кавказском (6,2 на 100 000 населения), что, по мнению докладчика, может быть обусловлено особенностями диагностики и статистики. Относительная стабилизация показателей заболеваемости отмечается с 2009 г. В настоящее время на онкологическом учете состоят

около 121 000 пациентов с ПКР, из них 61 796 больных наблюдаются свыше пяти лет.

Показатель смертности в 2013 г. составил 3,42 на 100 000 населения. Это означает, что почти 30% пациентов умирают от рака почки. Однако на протяжении десяти лет (2003–2013 гг.) отмечалось некоторое снижение показателей смертности при среднегодовом темпе снижения 0,44%.

Оценка динамики заболеваемости и смертности позволяет сделать вывод, что в России сохраняется тенденция к росту показателей заболеваемости раком почки на фоне незначительного снижения показателей смертности. Есть основание предполагать, что внедрение новых методов лучевой диагностики способствует увеличению числа пациентов с локализованными опухолями и такие больные получают лечение на более ранних стадиях. Вполне вероятно, что наиболее эффективные лекарственные методы тоже вносят вклад в снижение показателей смертности.

¹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году: заболеваемость и смертность. М., 2014.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

Эпидемиология рака почки в Москве. Современная модель статистического учета в онкологии: опыт ведения канцер-регистра в Москве

По словам заведующего отделом урологии Московского клинического научного центра, д.м.н. Максима Борисовича ЗИНГИРЕНКО, московские эпидемиологические показатели, основанные на данных канцер-регистра, отличаются от российских, причем не всегда в лучшую сторону.

Рак почки у мужчин, проживающих в Москве, занимает пятое место среди злокачественных новообразований. У мужчин заболеваемость выше, чем у женщин. Показатель заболеваемости ПКР у мужчин в 2014 г. составил 15,0 на 100 000 населения при показателе смертности 3,2 на 100 000 населения.

Оценка динамики заболеваемости за период с 2002 по 2014 г. продемонстрировала рост на 10–12% у жителей Москвы независимо от половой принадлежности, что напрямую связано с улучшением диагностики ПКР. Одновременно отмечалось увеличение пятилетней выживаемости больных раком почки. Соответствующий показатель в 2014 г. составил 51%.

Благодаря внедрению современных методов диагностики в Москве за последние десять лет стабильно возрастает частота обнаружения рака почки на ранней (первой) стадии, что приводит к некоторому снижению выявления заболевания на второй-третьей стадии. Пик заболеваемости пациентов раком почки приходится на возраст 50–75 лет. Именно в этом возрасте чаще диагностируется опухолевый процесс первой стадии. Однако, по данным канцер-регистра, возрастает выявляемость рака почки четвертой стадии, что может быть обусловлено бессимптомным течением болезни и поздним обращением за квалифицированной помощью.

В Москве в 2014 г. большинство больных раком почки (69,7%) получали лечение в непрофильных учреждениях и только треть (30,3%) – в онкологических. Несмотря на рост числа больных ПКР, получающих лечение, за истекшие десять лет процент пациентов, которым проводилась системная терапия, оставался невысоким и практически неизмен-



Д.м.н.
М.Б. Зингиренко

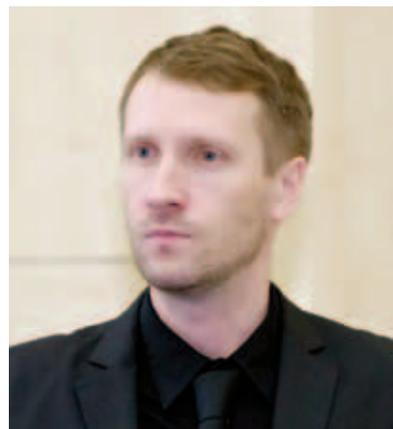
ным. Между тем, согласно данным канцер-регистра, усилия по своевременному выявлению и адекватному лечению на всех стадиях заболевания позволили достичь 95%-ной одногодичной выживаемости среди больных раком почки. Завершая выступление, М.Б. Зингиренко отметил, что цели и задачи дальнейшего развития московской онкологической службы связаны прежде всего с ранней диагностикой онкологических заболеваний, которая предусматривает и современную концепцию скрининга – оптимизацию частоты обязательных обследований и увеличение количества самостоятельных обращений граждан, основанных на личной мотивации.

Актуальность определения прогноза у пациентов с метастатическим раком почки

По темпам прироста заболеваемости рак почки опережает многие злокачественные новообразования, уступая лишь раку предстательной железы и меланоме. Как отметил исполнительный директор Российского общества клинической онкологии, директор Бюро по изучению рака почки Илья Валерьевич ТИМОФЕЕВ, увеличивается и число больных с поздней стадией заболевания. Речь идет о тех больных, у которых на момент постановки диагноза уже имеют-

ся метастазы и которые нуждаются в системной терапии. Очень важно адекватно планировать лечение пациентов с метастатическим раком почки исходя из оценки прогноза заболевания.

Сколько больных раком почки в нашей стране имеют неблагоприятный прогноз? С этим вопросом докладчик обратился к аудитории. Он предложил участникам симпозиума с помощью интерактивного голосования выбрать один из пяти вариантов ответа. По мнению большинства (42,4%), таких боль-



И.В. Тимофеев

ных около 30%. 27% проголосовавших считают, что этот показатель составляет 40%.



Возможность оценить количество пациентов в разных прогностических группах продемонстрирована в отечественном наблюдательном исследовании с участием 289 больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР)². Благоприятный прогноз отмечался у 41% больных, промежуточный – у 20%, неблагоприятный – у 39%.

В аналогичном американском наблюдательном исследовании с участием 251 больного мПКР благоприятный прогноз зафиксирован у 42% пациентов, промежуточный – у 35%, неблагоприятный – у 23%³.

Таким образом, результаты двух исследований свидетельствуют о значительном количестве больных мПКР с неблагоприятным прогнозом, требующим назначения адекватной терапии.

Известно несколько моделей, позволяющих определить прогноз заболевания при мПКР. В эру цитоткиновой терапии R. Motzer и соавт. разработали модель MSKCC, включавшую пять факторов:

- статус по шкале Карновского $\leq 80\%$;
- концентрация лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы;
- высокий уровень скорректированного кальция в сыворотке крови (> 10 мг/дл);
- низкий уровень гемоглобина (< 130 г/л);
- время от диагностирования заболевания до начала системной терапии менее года.

Отсутствие у пациента перечисленных факторов говорит о благоприятном прогнозе. При наличии одного-двух факторов

прогноз промежуточный, при трех и более – неблагоприятный.

С применением ингибиторов mTOR, в частности темсирумуса, появилась прогностическая модель ARCC, предложенная G. Hudes и соавт. Она включает пять факторов MSKCC при индексе по шкале Карновского $< 70\%$ и дополнительный фактор – количество метастатических очагов в органах ≥ 2 .

Широкое внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) привело к разработке модели из шести прогностических факторов (IMDC, D. Heng и соавт.): низкий уровень гемоглобина, гиперкальциемия, статус по шкале Карновского $< 80\%$, время от постановки диагноза до начала системной терапии менее года, уровень нейтрофилов и тромбоцитов выше верхней границы нормы. На основании названных факторов выделяют три группы прогноза, которые могут быть использованы в клинической практике: группу благоприятного прогноза (отсутствие факторов), группу промежуточного прогноза (один-два фактора) и группу неблагоприятного прогноза (три – шесть факторов).

И.В. Тимофеев заинтересовался у коллег, какую модель оценки прогноза используют они. Данные интерактивного голосования показали, что более половины участников симпозиума (51,5%) ориентируются на общее состояние больного с оценкой по шкале ECOG, значительная часть аудитории (42,4%) использует модель MSKCC.

Согласно последним рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть), наиболее оптимальна оценка прогноза по модели G. Hudes и соавт., поскольку она подразумевает распределение больных мПКР на две группы – группу благоприятного/промежуточного прогноза (от нуля до двух факторов) и группу неблагоприятного прогноза (три фактора и более). Таким образом, количество прогностических факторов и выбор модели имеют принципиальное значение при планировании системной терапии у пациентов с мПКР.

Исходя из рекомендаций NCCN, препаратами первой линии при диссеминированном светлоклеточном ПКР у пациентов с благоприятным или промежуточным прогнозом являются сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа (ИФН-альфа) и пазопаниб, а у пациентов с неблагоприятным прогнозом – темсирумус. Рекомендации основаны на результатах сравнительных исследований, которые демонстрируют, что сунитиниб статистически достоверно эффективнее, чем ИФН-альфа, в группах благоприятного и промежуточного прогноза⁴.

Комбинация бевацизумаба и ИФН-альфа более эффективна по сравнению с монотерапией ИФН-альфа у пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом, но в группе неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) не отличалась от таковой в группе монотерапии ИФН-альфа (3 против 2,6 месяца)^{5, 6}. Регистрации-

² Tsimafeyeu I.V., Demidov L.V., Madzhuga A.V. et al. Hypercoagulability as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 28. № 30.

³ Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 3. P. 454–463.

⁴ Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.

⁵ Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206 // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 13. P. 2137–2143.

⁶ Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9605. P. 2103–2111.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

онное исследование показало статистически достоверное преимущество пазопаниба перед плацебо в группах благоприятного и промежуточного прогноза⁷. Исследовательских данных об оценке эффективности терапии пазопанибом у больных ПКР с неблагоприятным прогнозом нет.

На сегодняшний день ингибитор mTOR темсиролимус признан единственным стандартом терапии больных светлоклеточным и несветлоклеточным ПКР с неблагоприятным прогнозом.

В международном исследовании сравнивали эффективность темсиролимуса, ИФН-альфа и комбинации темсиролимуса и ИФН-альфа у больных мПКР с неблагоприятным прогнозом⁸.

Исследование продемонстрировало статистически достоверное преимущество монотерапии темсиролимусом у пациентов данной прогностической группы перед терапией ИФН-альфа: медиана общей выживаемости в группе темсиролимуса составила 10,9 месяца, в группе ИФН-альфа – 7,3 месяца. В настоящее время темсиролимус – стандарт терапии первой линии у больных мПКР с неблагоприятным прогнозом.

Весьма многообещающими докладчик считает результаты небольшого исследования фазы II с участием 39 больных саркоматозным мПКР с неблагоприятным прогнозом⁹. В исследовании оценивали эффективность комбинации сунитиниба и гемцитабина.

Согласно полученным данным, применение сунитиниба в комбинации с гемцитабином позволило достичь частоты объективных ответов в 25% случаев, увеличить медиану общей выживаемости до 15 месяцев. Сегодня комбинация «сунитиниб + гемцитабин» рекомендована NCCN к применению в клинической практике.

Подводя итог, И.В. Тимофеев отметил, что на основании результатов крупных рандомизированных исследований и международных рекомендаций оценка прогноза принципиальна. Применение таргетных препаратов без предварительной оценки прогноза способно привести к неэффективности первой линии терапии в целом.

Последовательная таргетная терапия мПКР

По словам заместителя директора по науке Национального медицинского радиологического научного центра Минздрава России, д.м.н., профессора Бориса Яковлевича АЛЕКСЕЕВА, сегодня системная терапия больного мПКР предусматривает не одну, а несколько последовательных линий. Для лечения метастатического рака почки зарегистрированы семь таргетных препаратов. Каждый из них изучался в клинических исследованиях и имеет зарегистрированные показания.

На основании национальных и международных рекомендаций, у пациентов со светлоклеточным мПКР с благоприятным или промежуточным прогнозом препаратами первой линии терапии

являются сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с ИФН-альфа и пазопаниб, а у больных с неблагоприятным прогнозом – темсиролимус. Как показали результаты исследования, наиболее эффективны сунитиниб и пазопаниб, ВВП при их применении составляет 11 месяцев. Сунитиниб продемонстрировал преимущество в увеличении общей выживаемости, которая достигла 26,4 месяца¹⁰. Во всем мире сунитиниб – наиболее часто применяемый препарат при метастатическом раке почки. Препарат воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF, VEGF и ингибирует тирозинкиназы, участвующие в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастатическом прогрессировании. Сунитиниб рекомен-



Профессор
Б.Я. Алексеев

дуется применять по 50 мг один раз в сутки в течение четырех недель с последующим двухнедельным перерывом. В 2005 г. препарат был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), а в 2007 г. зарегистри-

⁷ Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 6. P. 1061–1068.

⁸ Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 22. P. 2271–2281.

⁹ Michaelson M.D., McKay R.R., Werner L. et al. Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma // Cancer. 2015. Vol. 121. № 19. P. 3435–3443.

¹⁰ Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2008. Vol. 26. № 15. Suppl. 5024.



рован в России. Основанием для регистрации стали данные рандомизированного мультицентрового международного исследования фазы III сравнения сунитиниба (Сутента) и ИФН-альфа у больных метастатическим ПКР, ранее не получавших лечения⁴. Согласно полученным данным, медиана ВВП в группе сунитиниба была достоверно выше, чем в группе ИФН-альфа (11 и 5 месяцев соответственно). Применение сунитиниба также приводило к достоверному увеличению частоты объективных ответов по сравнению с ИФН-альфа (47 против 12%, $p < 0,001$).

Сунитиниб эффективен при ПКР с метастазами различной локализации, в том числе у пациентов с метастазами в головной мозг. Как показали данные исследования расширенного доступа, на фоне терапии сунитинибом у таких пациентов медиана ВВП составила 5,6 месяца, медиана общей выживаемости – 9,2 месяца. Частота объективных ответов отмечалась в 12% случаев, стабилизация заболевания – в 52%¹¹.

Метастазы в печень у больных ПКР не оказывают существенно влияния на эффективность терапии сунитинибом в отношении медианы ВВП, показатели которой были сопоставимы у больных ПКР с метастазами в печень и без них (11 против 12 месяцев). Даже при метастазах в кости удается достичь частоты объективных ответов в 37% случаев, медианы ВВП 7 месяцев, медианы общей выживаемости 18 месяцев. Наилучшая выживаемость на фоне терапии сунитинибом имела место у боль-

ных ПКР с метастазами в легкие и лимфатические узлы. Частота объективных ответов зафиксирована в 60% случаев, медиана ВВП составила 19 месяцев^{12, 13}.

Реальность такова, что практически у всех пациентов с мПКР со временем развивается резистентность к антиангиогенной терапии. Чаще отмечается не первичная резистентность, а приобретенная. В этой связи перспективной представляется последовательная таргетная терапия больных мПКР. В качестве терапии второй линии при прогрессировании заболевания можно назначить другой ИТК или использовать ингибиторы mTOR.

Эффективность второй линии терапии мПКР изучали в международном многоцентровом рандомизированном исследовании RECORD I фазы III. В этом исследовании сравнивали эффективность эверолимуса с таковой плацебо у больных мПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии ИТК¹⁴. Пациентов в соотношении 2:1 рандомизировали в группу эверолимуса ($n = 277$) и группу плацебо ($n = 139$).

Медиана ВВП в группе эверолимуса составила 4,9 месяца, в группе плацебо – 1,9 месяца ($p < 0,0001$). Однако статистически значимого различия между группами по показателю общей выживаемости не установлено: медиана общей выживаемости в группе эверолимуса достигла 14,78 месяца, в группе плацебо – 14,39 месяца. Скорее всего это было обусловлено тем, что большинство пациентов, получавших плацебо (112 из 119),

были переведены на терапию эверолимусом. При использовании эверолимуса наблюдались такие нежелательные явления, как стоматит (44%), инфекции (37%), астения (33%), утомляемость (31%), диарея (30%), диспноэ (24%) и пневмонит (14%).

К более эффективным препаратам второй линии терапии можно отнести ИТК второго поколения акситиниб (Инлита). Акситиниб – мощный селективный ингибитор второго поколения рецепторов VEGF 1–3-го типов, выпускаемый в виде таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 5 и 1 мг. Стартовая доза акситиниба – 5 мг два раза в день. Дозу постепенно можно увеличивать до 10 мг два раза в день под контролем артериального давления, при этом нежелательные явления не должны быть выше 2-й степени тяжести.

В рандомизированном исследовании AXIS фазы III сравнивали эффективность и безопасность акситиниба с таковыми сорафениба в качестве терапии второй линии светлоклеточного мПКР после неэффективности первой линии таргетной терапии¹⁵.

В исследовании участвовали пациенты с гистологически подтвержденным мПКР, в основном с благоприятным и промежуточным прогнозом. Средний возраст больных составил 61 год. Участники исследования были рандомизированы на две группы: группу акситиниба 5 мг два раза в день ($n = 361$) и группу сорафениба 400 мг два раза в день ($n = 362$). Из 723 больных, включенных в исследование, 54% ранее получали сунитиниб, 35% – цитокины,

¹¹ Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. № 8. P. 757–763.

¹² Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 22. P. 3584–3590.

¹³ Beuselinck B., Oudard S., Rixe O. et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 4. P. 794–800.

¹⁴ Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors // *Cancer.* 2010. Vol. 116. № 18. P. 4256–4265.

¹⁵ Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of phase III AXIS trial // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts).* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. 4503.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

8% – бевацизумаб и 3% – темси-ролимус. Пациенты были сопоставимы по демографическим показателям, в большинстве случаев имели метастазы в легкие. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, неконтролируемых нежелательных явлений или отзыва согласия участника исследования.

Результаты исследования AXIS показали преимущество акситиниба перед сорафенибом в достижении ВВП: ее медиана в группе акситиниба была достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем в группе сорафениба, – 6,7 против 4,7 месяца. Анализ ВВП в зависимости от полученной ранее терапии также продемонстрировал преимущество акситиниба перед сорафенибом. Медиана ВВП у пациентов, ранее получавших цитокины, в группе акситиниба составила 12,1 месяца, в группе сорафениба – 6,5 месяца. Медиана ВВП у больных, ранее принимавших сунитиниб, в группе акситиниба достигла 4,8 месяца, в группе сорафениба – 3,4 месяца.

Важный момент: частота объективного ответа также была выше в группе акситиниба – 19%. В группе сорафениба этот показатель составил 9%.

Оба препарата продемонстрировали сходный профиль токсичности. К наиболее частым побочным эффектам на фоне применения акситиниба можно отнести диарею, артериальную гипертензию, усталость. При использовании сорафениба часто регистрировали ладонно-подошвенный синдром, алопецию и сыпь.

На основании данных исследования AXIS были сделаны следующие выводы:

- акситиниб во второй линии терапии приводит к статистически и клинически значимому увеличению ВВП у пациентов с мПКР по сравнению с сорафенибом;
- акситиниб в целом имеет сходный с сорафенибом профиль токсичности;
- более мощное воздействие на рецептор VEGF акситиниба связано с лучшей клинической эффективностью при мПКР.

Результаты трех проспективных рандомизированных исследований эффективности ИТК и mTOR в качестве второй линии терапии мПКР продемонстрировали наибольшую эффективность акситиниба в увеличении частоты объективного ответа и ВВП. Не случайно акситиниб включен в рекомендации NCCN и ESMO (European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии) как стандарт второй линии терапии у больных светлоклеточным мПКР вне зависимости от терапии первой линии (цитокины или ИТК).

«Согласно проекту последних европейских рекомендаций, для лечения пациентов с метастатическим раком почки во второй линии терапии мы имеем только один зарегистрированный на сегодняшний день препарат – акситиниб. В соответствии с проектом рекомендаций ESMO, эверолимус может применяться в третьей линии после ИТК», – констатировал профессор Б.Я. Алексеев в заключение.

Российские клинические рекомендации RUSSCO – 2015

В своем следующем докладе Д.А. Носов ознакомил участников симпозиума с наиболее значимыми разделами новых рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лекарственному лечению пациентов с ПКР, подготовленных группой экспертов (Д.А. Носов, Н.А. Воробьев, О.А. Гладков, В.Б. Матвеев, И.Г. Рузаков, Г.Ю. Харкевич). Он подробно остановился на использовании адъювантной терапии после радикальной нефрэктомии.

В новых рекомендациях RUSSCO сказано, что после радикального хирургического лечения независимо от стадии адъювантная ле-

карственная и/или лучевая терапия не проводится, поскольку не способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости. В настоящее время нет данных, которые свидетельствовали бы об эффективности таргетной терапии в целях профилактики развития метастазов у больных, подвергшихся радикальной нефрэктомии. Недавно были опубликованы первые результаты исследования ASSURE, в котором пациентам с промежуточным и высоким риском развития метастазов сразу после радикального хирургического лечения ПКР назначали таргетную терапию сунитинибом и сорафенибом¹⁶. Резуль-



Д.М.Н.
Д.А. Носов

таты не показали преимущества таргетных препаратов перед плацебо: в группах сунитиниба и сорафениба, как и в группе плацебо, медиана ВВП составила около шести лет.

¹⁶ Haas N.B., Manola J., Flaherty K. et al. Dose analysis of ASSURE (E2805): Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase 3 trial [ASCO abstract 4508] // J. Clin. Oncol. 2015. Suppl. 33.



Докладчик также отметил, что больным метастатическим раком почки с неблагоприятным прогнозом не следует выполнять паллиативную нефрэктомия до начала таргетной терапии. В рекомендациях RUSSCO, основанных на данных доказательной медицины, предусмотрено, что выполнение паллиативной нефрэктомии улучшает общую выживаемость пациентов с наличием не более трех факторов риска по шкале Heng. Больным мПКР с неблагоприятным прогнозом (более трех факторов риска) на первом этапе лечения следует проводить таргетную терапию.

Удаление солитарных и единичных метастазов можно рассматривать в качестве лечебного подхода у отдельных больных ПКР с благоприятным прогнозом по критериям MSKCC.

В настоящее время для лечения мПКР помимо ИФН-альфа и интерлейкина 2 зарегистрированы семь таргетных препаратов: ингибиторы VEGFR сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, моноклональное антитело к VEGF бевацизумаб, ингибиторы mTOR темсиролимус, эверолимус.

Представленные в новых клинических рекомендациях режимы назначения препаратов в большинстве своем стандартны и мало чем отличаются от таковых в международных рекомендациях. Отличия состоят лишь в появлении еще одного дополнительного режима назначения сунитиниба, альтернативного стандартному, и возможности повышения дозы акситиниба.

Альтернативный режим предполагает назначение сунитиниба в течение двух недель с последующим однонедельным перерывом. Изменение режима допустимо только при появлении нежелательных явлений 3–4-й степени при применении сунитиниба в стандартном режиме (четыре недели прием, две недели перерыв). Альтернатив-

В настоящее время для лечения метастатического почечно-клеточного рака зарегистрированы семь таргетных препаратов: ингибиторы VEGFR сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, моноклональное антитело к VEGF бевацизумаб, ингибиторы mTOR темсиролимус, эверолимус

ный режим способствует снижению частоты нежелательных явлений с 45 до 8%.

В рекомендациях RUSSCO предусмотрена возможность оптимизации дозы акситиниба с 5 мг два раза в день до 7 мг два раза в день через две недели терапии и далее до 10 мг два раза в день в отсутствие нежелательных явлений 3–4-й степени. При этом значения артериального давления не должны превышать 150/90 мм рт. ст.

Д.А. Носов представил последовательность системной терапии мПКР. Если у ранее не леченных пациентов с любым прогнозом имеются симптомы болезни, первичная опухоль, то в качестве стандарта терапии им можно назначить сунитиниб или комбинацию «бевацизумаб + ИФН-альфа» либо пазопаниб, а в качестве альтернативы сорафениб.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом стандартной терапией является темсиролимус.

У пациентов с благоприятным прогнозом и без симптомов болезни, которым удалена первичная опухоль, в отдельных случаях применяется ИФН-альфа при условии тщательного мониторинга эффективности терапии и возможности применения таргетных препаратов при прогрессировании заболевания.

Терапия второй линии при прогрессировании после терапии ИТК предусматривает применение акситиниба или эверолимуса. В случае прогрессирования после терапии ИФН-альфа возможно

назначение сунитиниба, пазопаниба, акситиниба, сорафениба.

У отдельных больных, ранее ответивших на терапию ингибиторами VEGFR (сунитиниб), повторное назначение этих препаратов может иметь успех, если интервал между прекращением и возобновлением лечения превышает шесть месяцев.

Заключение

Заболелаемость местнораспространенным и метастатическим раком почки в нашей стране остается высокой. Клинические результаты удалось улучшить благодаря новым подходам к лечению мПКР с использованием таргетной терапии. Особая роль в терапии пациентов с мПКР отводится последовательному применению таргетных препаратов, оптимизации доз и режимов лечения, что способствует снижению токсичности и увеличению продолжительности терапии.

Согласно результатам большинства клинических исследований и клиническим рекомендациям по ведению больных мПКР, сунитиниб (Сутент) является стандартом терапии первой линии, препарат второго поколения ИТК акситиниб (Инлита) – терапии второй линии вне зависимости от первой линии (цитокины или ИТК). Темсиролимус (Торизел) применяется в терапии пациентов с мПКР с неблагоприятным прогнозом. ☺



МОСКВА
25-26 февраля
2016

Международная междисциплинарная конференция

РАК ЛЕГКОГО

место проведения:

Интерконтиненталь Москва Тверская

(InterContinental Moscow Tverskaya),

г. Москва, ул. Тверская, 22



Ксалкори: новые возможности таргетной терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого

В последние годы благодаря развитию новых подходов к терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) наблюдается стойкая позитивная динамика в результатах лечения. Этот прогресс особенно заметен, когда высокоэффективные таргетные препараты назначаются с учетом молекулярного подтипа опухоли. Какие подходы к диагностике и лечению ALK-позитивного НМРЛ специалисты считают оптимальными? Этой теме был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках XIX Российского онкологического конгресса (Москва, 18 ноября 2015 г.).



Д.м.н.
К.К. Лактионов

Выбору правильной тактики лечения препятствуют ошибки, допущенные при диагностике местно-распространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). По мнению заведующего отделением клинических биотехнологий Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Константина Константиновича ЛАКТИОНОВА, морфологическая верификация диагноза служит стратегической составляющей при определении наиболее оптимальной тактики ведения больных НМРЛ. Именно морфологический материал позволяет установить наличие у больного специфических молекулярно-генетических нарушений.

Значение мультидисциплинарного подхода в выборе тактики терапии пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого

Роль морфологической верификации в диагностике рака легкого трудно переоценить. Вместе с тем в России только у 68% больных НМРЛ диагноз подтверждается морфологически. Лечение 32% пациентов основано на рентгенологических данных. Нередко за рак легкого принимают туберкулезный очаг, шаровидную пневмонию и назначают соответствующее лечение.

Бронхоскопия легких, трансбронхиальная и трансторакальная биопсия, признанная одним из основных методов получения опухолевого материала, позволяют установить морфологическую картину заболевания. В последние годы основной акцент делают на изучении цитологического материала – цитологические исследования плеврального экссудата, пунктата периферических лимфоузлов или отдаленных метастазов у больных НМРЛ. Цитологический материал вполне пригоден для полноценного генетического тестирования. Это подтверждают данные собственных исследований, проведенных К.К. Лактионо-

вым. В частности, было проведено цитологическое исследование плевральной жидкости для последующей молекулярно-генетической диагностики опухоли. Специалисты проанализировали результаты исследований метастатических плевритов у 28 пациентов с НМРЛ. Во всех случаях материала было достаточно для всего спектра исследований. Речь идет об иммуноцитохимическом методе (ИЦХ), определении мутаций гена EGFR и анализе транслокации ALK. Согласно результатам молекулярно-генетической диагностики, у двух из 28 пациентов выявлена мутация EGFR, у одного – ALK-транслокация. «Это означает, что цитологический материал диагностически ценный, его можно использовать при индивидуализированном подходе к лечебной тактике», – констатировал докладчик.

Еще одним распространенным способом получения цитологического материала при НМРЛ является трансторакальная пункция. Она выполняется при периферических новообразованиях легкого,



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

когда другие методы получения материала недоступны.

К.К. Лактионов ознакомил участников симпозиума с результатами тонкоигольной биопсии, проведенной под контролем компьютерной томографии (КТ)/ультразвукового исследования у 78 пациентов с выявленным периферическим новообразованием легкого с неясным морфологическим заключением.

Указанным больным была выполнена трансторакальная пункция. Верификацию диагноза удалось получить у 73 (93,6%) пациентов. У двух из 73 больных выявлен туберкулез, у одного – меланома, у четырех – мелкоклеточный рак легкого. Безусловно, подходы к лечению данных нозологий отличаются от подходов к лечению НМРЛ.

Вторичной задачей исследования стала оценка возможности использования опухолевого материала, полученного при трансторакальной пункции, для молекулярно-генетического анализа. У 32 (50%) из 64 пациентов материала было достаточно для проведения всего спектра исследований (ИЦХ, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH)). Согласно полученным данным, у четырех больных выявлена EGFR-мутация, у одного – транслокация ALK. Таким образом, полученного при трансторакальной пункции опухолевого материала было достаточно для генетического тестирования.

Существуют два основных морфологических типа НМРЛ – плоскоклеточный и неплюскоклеточный. В соответствии с европейскими рекомендациями, в частности NCCN (National Comprehensive Cancer

Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть) по стандарту молекулярной диагностики, неплюскоклеточный рак легкого следует тестировать на мутации EGFR и транслокации ALK. При плюскоклеточном раке легкого молекулярно-генетическое исследование проводится исключительно у некурящих и никогда не куривших пациентов при наличии небольшого биопсийного образца и смешанной гистологии¹.

Уже выделены клинические характеристики, ассоциированные с транслокацией ALK. В ряде работ отмечается, что онкогенная перестройка EML4-ALK чаще регистрируется в аденокарциномах, у некурящих и молодых пациентов²⁻⁴. Доказано, что именно EML4-ALK является основным вариантом транслокации ALK при НМРЛ и главным онкогеном для рака легкого⁵.

В настоящее время в качестве таргетной терапии ALK-позитивного рака легкого назначают кризотиниб. По сравнению с химиотерапией препарат демонстрирует более высокие результаты в лечении данного заболевания. На основании рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) кризотиниб используется в качестве первой линии терапии у больных НМРЛ с инверсией ALK. Если кризотиниб не назначают в первой линии терапии, его применяют во второй линии.

Кризотиниб (Ксалкори) – конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS1. В результате селективной ингибирующей активности кризотиниба (Ксалкори) прекращается патологическое деление и наступает апоптоз опухолевых клеток.

Кризотиниб, разработанный в 2005 г., уже в конце 2011 г. был рекомендован FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения распространенного ALK-позитивного НМРЛ. В 2012 г. препарат был зарегистрирован в России. По словам К.К. Лактионова, история успеха кризотиниба (Ксалкори) – это история успеха таргетной терапии в целом. От момента создания препарата до его регистрации прошло всего шесть лет. Именно за этот период удалось провести качественные клинические исследования и получить убедительные результаты, послужившие основанием для ранней регистрации препарата Ксалкори.

Методы диагностики транслокаций ALK – FISH, ПЦР и иммуногистохимический (ИГХ) – имеют свои преимущества и недостатки. До недавнего времени стандартным способом выявления ALK-позитивного НМРЛ считался FISH. Однако результаты проведенных исследований подтверждают ИГХ-метод как самостоятельный для выявления транслокаций ALK. При подтверждении у пациента статуса ALK-позитивного НМРЛ следует рассмотреть вопрос о целесообразности назначения препарата Ксалкори.

К сожалению, полностью вылечить больных НМРЛ нельзя, но можно в два-три раза увеличить продолжительность их жизни. Конечно, со временем у большинства пациентов развивается резистентность к ингибиторам тирозинкиназы ALK. В таком случае можно провести ребиопсию

Онкология

¹ Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN, 2014.

² Rodig S.J., Mino-Kenudson M., Dacic S. et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. № 16. P. 5216–5223.

³ Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 26. P. 4247–4253.

⁴ Varella-Garcia M., Berry L.D., Su P.F. et al. ALK and MET genes in advanced lung adenocarcinomas: the Lung Cancer Mutation Consortium experience. ASCO, 2012. Abstr. 7589.

⁵ Soda M., Takada S., Takeuchi K. et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. № 50. P. 19893–19897.



из очага прогрессирования. Правда, ребиопсия – сложный технологический процесс и частота удачных ребиопсий не превышает 60–70%. «Можно провести повторное молекулярно-генетичес-

кое тестирование для выявления вторичных или дополнительных онкогенных мутаций, активации альтернативных обходных сигнальных путей, влияющих на способность кризотиниба достигать

активного центра ALK. Повторное молекулярно-генетическое тестирование позволит выбрать наиболее оптимальную лечебную тактику», – отметил докладчик в заключение.



И.В. Тимофеев

Как отметил исполнительный директор Российского общества клинической онкологии Илья Валерьевич ТИМОФЕЕВ, в ходе исследований доказано, что выявление транслокации с участием гена ALK при НМРЛ позволяет назначать высокоэффективное лечение ингибитором ALK. По данным крупного рандомизированного регистрационного исследования фазы III, частота объективных ответов у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ на фоне терапии кризотинибом составила 74% по сравнению с 45% у пациентов из группы химиотерапии⁶. «Еще недавно такие результаты казались фантастическими. Сегодня практически все пациенты реагируют на лечение препаратом Ксалкори», – уточнил докладчик. Не случайно в рекомендациях NCCN и обновленных рекомендациях ESMO (European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии) 2016 г. с уровнем доказательности 1A сказано, что тестирование на предмет транслокации ALK предпочтительно у пациентов с НМРЛ. ESMO рекомендует проводить тестирова-

Программа RUSSCO: молекулярно-генетическая диагностика ALK в России

ние ALK у больных как с неплоскоклеточным, так и с плоскоклеточным НМРЛ методом FISH, а у некоторых пациентов – методом ИГХ.

«Специфичность и чувствительность ИГХ-метода сходны с таковыми метода FISH. Последний достаточно сложный, его используют только несколько лабораторий в нашей стране. ИГХ-метод имеет более широкое распространение», – пояснил И.В. Тимофеев. Российское общество клинической онкологии также рекомендует проведение молекулярно-генетической диагностики на наличие мутаций гена EGFR и транслокации гена ALK. По инициативе RUSSCO и при поддержке компании Pfizer в нашей стране уже на протяжении трех лет реализуется программа по молекулярно-генетической диагностике транслокаций ALK у больных НМРЛ. Программа стартовала 1 января 2012 г. К ноябрю 2015 г. материал, полученный у 5864 пациентов, был направлен в лаборатории. За период с 1 января 2012 г. по 10 ноября 2015 г. протестировано 4573 пациента из 94 городов страны. Более половины образцов (57,6%) направлено из Центрального и Сибирского федеральных округов.

Мутация гена ALK выявлена у 7,13% пациентов, причем у женщин чаще, чем у мужчин, – 13,15 и 4,17% соответственно. По словам докладчика, общий показатель больных НМРЛ с транслокацией ALK достиг 400. Это несколько выше, чем в европейской популяции. Именно эти пациенты являются кандидатами на лечение кризотинибом.

«Мы решили проанализировать эффективность терапии ALK-позитивного НМРЛ в нашей стране. С этой целью мы начинаем крупное наблюдательное исследование, главной задачей которого является сравнение эффективности таргетной терапии кризотинибом у ALK-позитивных больных НМРЛ с эффективностью иного лечения, назначаемого в отсутствие кризотиниба ALK-позитивным пациентам с НМРЛ», – пояснил И.В. Тимофеев.

Дизайн исследования – по типу «случай – контроль». В нем предусмотрены две идентичные по основным прогностическим признакам когорты: ALK-позитивные больные НМРЛ, применяющие кризотиниб на основании результатов тестирования в программе, и пациенты с ALK-позитивным НМРЛ, получающие другое лечение и составляющие контрольную группу. Результаты, полученные в рамках наблюдательного исследования, позволят оценить эффективность лечения больных с ALK-позитивным раком легкого в России.

В завершение докладчик сформулировал основные выводы:

- молекулярно-генетическое тестирование является стандартом диагностики местно-распространенного и метастатического НМРЛ;
- тестирование проводится с целью существенного повышения эффективности таргетной терапии;
- RUSSCO при поддержке компании Pfizer предоставляет возможность бесплатного тестирования ALK в России.

⁶ Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 23. P. 2167–2177.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

Выбор оптимальной терапии для ALK-позитивных пациентов с НМРЛ. Представление клинических случаев

По словам руководителя радиологического центра Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, к.м.н. Алексея Владимировича СМОЛИНА, наличие ключевых повреждений генома опухолевой клетки предполагает высокую эффективность молекулярно-направленной терапии и определяет подходы к выбору химиотерапии. Основание – собственный клинический опыт и результаты клинических исследований. А.В. Смолин привел случай из практики.

Поступившему несколько лет назад в госпиталь 30-летнему пациенту с НМРЛ назначили стандартный режим химиотерапии препаратом платины. Однако после курса лечения началось бурное прогрессирование заболевания. Потребовалась вторая линия химиотерапии пеметрекседом, позволившая на целых шесть месяцев стабилизировать процесс. Спустя полгода болезнь вновь начала прогрессировать. Проведенная молекулярно-генетическая диагностика опухоли показала наличие транслокации ALK. К сожалению, в то время эффективная терапия ALK-позитивного НМРЛ отсутствовала, кризотиниб еще не был зарегистрирован в нашей стране. Третья линия химиотерапии оказалась неэффективной. Больной умер через 15 месяцев от начала лечения.

По мнению докладчика, внимания заслуживает тот факт, что больной ALK-позитивным НМРЛ ответил на терапию пеметрекседом. Анализ литературы демонстрирует, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) и частота объективных ответов на фоне стандартного режима химиотера-

пии пеметрекседом у пациентов с транслокацией ALK достоверно выше, чем у больных НМРЛ с мутацией гена KRAS.

Появление препарата Ксалкори позволило значительно улучшить показатели выживаемости у больных ALK-позитивным НМРЛ. Именно Ксалкори стал первым эффективным препаратом в лечении распространенного ALK-позитивного рака легкого. В подтверждение сказанного докладчик рассмотрел еще один клинический случай. Больной К., 47 лет. Четыре курса химиотерапии по схеме «карбоплатин + паклитаксел», полученные пациентом с 27 августа по 2 ноября 2012 г., позволили достичь стабилизации заболевания. С 29 ноября 2012 г. была начата поддерживающая терапия пеметрекседом. На фоне стабилизации процесса отмечалась тенденция к росту опухоли. По словам А.В. Смолина, в то время специалистам уже были известны результаты клинических исследований фаз I и II (PROFILE 1001 и PROFILE 1005), продемонстрировавшие высокую медиану ВВП и частоту объективных ответов у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ на фоне применения кризотиниба и послужившие основанием для регистрации препарата и его одобрения к использованию в клинической практике^{7, 8}. «Мы надеялись, что пациент сможет дожить до того момента, когда у нас появится кризотиниб, и приняли не вполне стандартное решение – выполнили больному позитронно-эмиссионную томографию и провели лобэктомия», – пояснил он. Контрольная КТ от 12 марта 2014 г. показала отрицательную динамику. Однако позднее отмечалось прогрессирование заболевания: к трем



К.м.н.
А.В. Смолин

имевшимся очаговым уплотнением, размеры которых увеличились с 3,3 до 8,5 мм, добавились около 15 новых уплотнений диаметром от 2 до 6 мм. При выполнении FISH-теста в образце ткани опухоли выявлена перестройка в гене ALK, предполагавшая высокую чувствительность опухоли к терапии кризотинибом.

С 10 июля 2014 г. пациент начал получать таргетную терапию препаратом Ксалкори (кризотиниб) 500 мг/сут. Наблюдался положительный клинический эффект – полный ответ на лечение, подтвержденный 30 сентября 2015 г. данными КТ.

«Два клинических случая и две совершенно разных продолжительности жизни. Второй случай демонстрирует возможности препарата Ксалкори. Благодаря его включению в алгоритм лечения больной живет уже более трех с половиной лет», – отметил А.В. Смолин.

Докладчик ознакомил участников симпозиума с результатами исследования PROFILE 1014 (NCT01154140) – первого проспективного рандомизированного исследования фазы III, в котором сравнивали эффективность таргетной терапии кризотинибом (Ксалкори) с таковой стандартной

⁷ Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L. et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 10. P. 1011–1019.

⁸ Kim S.J., Kim D.W., Kim T.M. et al. Remarkable tumor response to crizotinib in a 14-year-old girl with ALK-positive non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 16. P. e147–150.

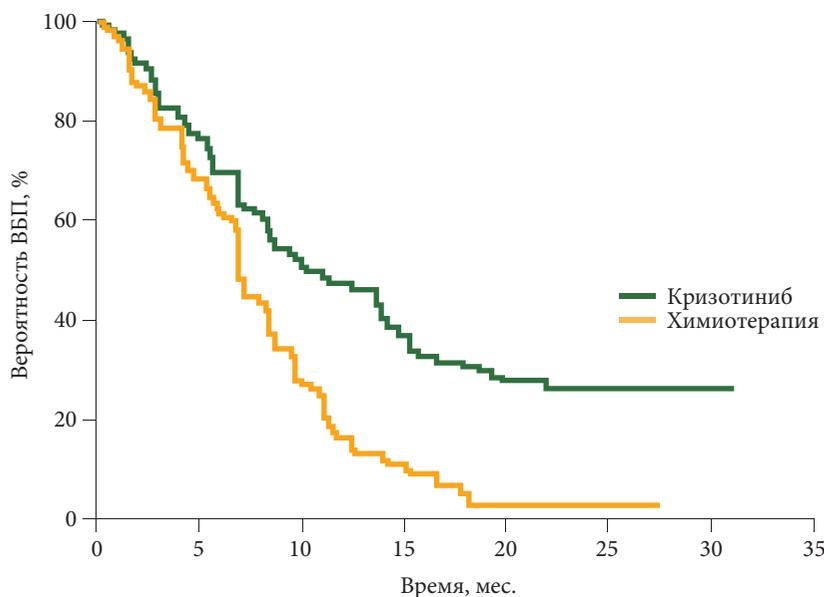


Рис. 1. Первичная конечная точка: ВВП по данным независимой радиологической экспертизы (популяция всех рандомизированных пациентов)

химиотерапии в условиях первой линии лечения при распространенном ALK-положительном НМРЛ⁹. Пациенты с распространенным, рецидивирующим и метастатическим ALK-положительным несквамозным НМРЛ, ранее не получавшие системного лечения, были случайным образом распределены на две группы – группу открытого лечения кризотинибом (n = 172) 250 мг внутрь два раза в сутки и группу химиотерапии (n = 171), получавшую внутривенно пеметрексед 500 мг/м² и цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин, целевая AUC 5–6 мг/мл/мин каждые три недели до шести циклов. После прогрессирования заболевания рандомизированным в группу кризотиниба пациентам разрешалось продолжать его прием, пациентам группы химиотерапии – перейти на лечение кризотинибом. Первичной конечной точкой была ВВП по данным независимой радиологической экспертизы, вторичными – частичный и общий ответ, общая выживаемость, профиль безопасности.

Результаты исследования PROFILE 1014 показали статистически достоверное преимущество кризотиниба перед стандартными режимами химиотерапии по основным оцениваемым аспектам. Так, частота объективного ответа в группе кризотиниба составила 75% (95-процентный доверительный интервал (ДИ) 67–81), в группе химиотерапии – 45% (95% ДИ 37–53). Важный момент: у больных ALK-положительным НМРЛ в группе кризотиниба было достигнуто не только увеличение частоты объективного ответа почти в два раза, но и существенное улучшение ВВП по сравнению с группой химиотерапии (рис. 1). Медиана ВВП в группе кризотиниба была на четыре месяца больше – 10,9 месяца. В группе стандартных режимов химиотерапии этот показатель составил 7 месяцев. Поскольку на момент окончания сбора данных было зарегистрировано только 26% летальных исходов от всех причин, ни в одной группе не была достигнута общая

выживаемость. Необходимо принимать во внимание и тот факт, что анализ не учитывал потенциальные искажающие эффекты перехода между группами. Между тем около 70% пациентов из группы химиотерапии получали кризотиниб после прогрессирования. В отличие от группы химиотерапии в группе кризотиниба улучшение качества жизни и снижение симптоматики рака легкого были выражены более значительно. Нежелательные явления в группе кризотиниба наблюдались реже и имели легкую степень тяжести, а длительность лечения была больше, чем в группе химиотерапии (медиана 10,1 против 4,1 месяца). В целом профиль безопасности кризотиниба соответствовал описанному у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших лечение⁹.

Исследование PROFILE 1014 продемонстрировало преимущество кризотиниба перед химиотерапией в отношении увеличения ВВП и частоты объективного ответа у больных ALK-положительным НМРЛ. Применение кризотиниба ассоциировалось с улучшением оцениваемых пациентами параметров физического функционирования, симптомов НМРЛ и качества жизни.

А.В. Смолин вновь обратился к собственному опыту применения кризотиниба и привел очередной пример.

Большой Ц., 35 лет. Стаж курения – 15 лет (20 сигарет в сутки). Зимой 2014 г. пациент впервые отметил болезненность в левой половине грудной клетки. Рентгенологически была выявлена инфильтрация верхней доли левого легкого, которую расценили как внебольничную пневмонию. От стационарного лечения пациент отказался, ему провели курс антибактериальной терапии с положительной динамикой. В октябре 2014 г. возобновились боли в левой половине грудной

⁹ Shaw A. T., Kim D. W., Nakagawa K. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. № 25. P. 2385–2394.

Онкология



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

клетки. При КТ с контрастированием выявлены большой левосторонний гидроторакс, патологическое образование верхней доли левого легкого до 2 см и множественные мелкие очаги до 0,6 см в верхней доле левого легкого, лимфаденопатия средостения, тромбоз S1 сегментарной вены и деструкция 8-го и 9-го ребер слева с наличием небольшого мягкотканного компонента.

В госпитале 18 ноября 2014 г. пациенту выполнили пункцию левой плевральной полости – эвакуировано 2300 мл жидкости. При цитологическом исследовании плевральной жидкости обнаружены клетки аденокарциномы. 24 ноября 2014 г. в ходе видеоторакоскопии слева диагностировано обширное метастатическое поражение плевры.

При гистологическом исследовании биоптата плевры выявлена морфологическая картина метастаза первичной аденокарциномы легкого. Магнитно-резонансная томография (МРТ) показала наличие солитарного метастаза 8 мм правой теменной доли головного мозга с зоной перифокального отека. Установлен диагноз: периферический рак (аденокарцинома) верхней доли левого легкого с метастазами в плевре слева, лимфатических узлах средостения, костях скелета, T2N2M1b, стадия IV.

Нараставший болевой синдром (8–9 баллов по шкале ВОЗ) потребовал назначения наркотических анальгетиков. Проведена лучевая терапия на зону болевого синдрома.

При FISH-анализе в образце ткани опухоли выявлена перестройка в гене ALK, предполагавшая высокую чувствительность опухоли к терапии препаратом Ксалкори. С 21 января 2015 г. пациент начал получать таргетную терапию этим препаратом. Спустя месяц от начала приема Ксалкори отмечался полный регресс болевого синдрома. Данные КТ от 17 марта 2015 г. показали частичный регресс экстракраниального опухолевого по-

ражения, уменьшение метастазов в головном мозге.

Результаты контрольной КТ от 12 мая 2015 г. показали положительную динамику, которая сохранялась до июля 2015 г., когда с помощью КТ было констатировано увеличение очага в головном мозге. Причем вне головного мозга ситуация оставалась стабильной. Было принято решение об облучении головного мозга и продолжении терапии препаратом Ксалкори.

До 28 октября 2015 г. сохранялся частичный регресс метастазов в головном мозге. Данные КТ продемонстрировали тенденцию к прогрессированию процесса в легких. Таким образом, на фоне терапии препаратом Ксалкори время для интракраниального прогрессирования составило 5,5 месяца, для экстракраниального – 9 месяцев. Больной начал получать пеметрексед в качестве терапии второй линии.

Рандомизированное клиническое исследование PROFILE 1007 было посвящено сравнению эффективности кризотиниба с эффективностью химиотерапии во второй линии лечения ALK-позитивного

НМРЛ. В исследовании участвовали 347 пациентов из стран Европы, Северной и Южной Америки, ряда стран Азиатско-Тихоокеанского региона. В соотношении 1:1 они были рандомизированы на группу кризотиниба (Ксалкори) (n = 172) и группу химиотерапии (n = 171) пеметрекседом (n = 99) или доцетакселом (n = 72). Группы были равнозначны по основным факторам прогноза.

Согласно полученным данным, частота объективных ответов в группе кризотиниба составила 65% (95% ДИ 58–72), в группе химиотерапии – 20% (95% ДИ 14–26). Эффективность кризотиниба, отмечавшаяся в 66% случаев, была достоверно выше таковой пеметрекседа (29%) и доцетаксела (7%). Исследование показало преимущество кризотиниба (Ксалкори) перед однокомпонентной химиотерапией и по увеличению ВВП (рис. 2).

Медиана ВВП в группе препарата Ксалкори составила 7,7 месяца, в группе пеметрекседа – 4,2 месяца, в группе доцетаксела – 2,6 месяца. Анализ основных аспектов продемонстрировал, что наибольшей эффективностью во второй линии

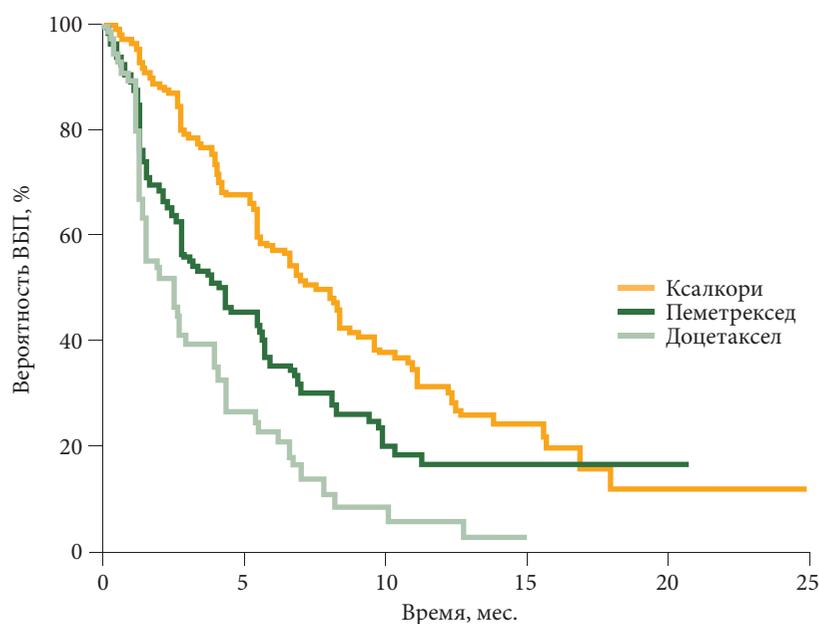


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования на фоне применения препаратов Ксалкори, пеметрекседа и доцетаксела

Онкология



терапии больных ALK-позитивным НМРЛ обладает кризотиниб – препарат Ксалкори.

Результаты перечисленных исследований позволяют сделать вывод, что препарат Ксалкори является препаратом выбора в первой и второй линии терапии ALK-позитивного НМРЛ.

А.В. Смолин представил участникам симпозиума еще один клинический случай.

Больная К., 35 лет. С ноября 2013 г. ее беспокоили боли в межлопаточной области при движении и редкий сухой кашель. 21 ноября 2013 г. рентгенологически установлены полиморфные очаговые тени по всем легочным полям и усиление легочного рисунка. После обследования в туберкулезном госпитале туберкулез был исключен. 13 февраля 2013 г. выполнена трансторакальная игловая биопсия 3-го сегмента правого легкого. По результатам ИГХ-исследования от 26 марта 2014 г. сделано заключение, что морфологическое строение и иммунофенотип соответствуют папиллярной аденокарциноме легкого.

Основными жалобами пациентки при поступлении в клинику были нарастающая одышка при физической нагрузке, выраженная слабость, температура тела около 40 °С. При проведении эхокардиографии выявлены уплотнение листков перикарда и феномен «поплавка». Была проведена пункция перикарда, эвакуировано 700 мл геморрагического выпота. Цитологическое исследование перикардальной жидкости показало картину аденокарциномы. Диагностирован центральный рак верхней доли правого легкого T4N0M1 с массивным метастазированием в обоих легких, правосторонний гидроторакс, гидрперикард.

С 18 марта по 8 апреля 2014 г. больная получила два курса химиотерапии по схеме «карбоплатин + паклитаксел» на фоне стандартной премедикации и антиэметиков. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной ухудшалось:

нарастали симптомы опухолевой интоксикации, дыхательная недостаточность, имело место кровохаркание, рецидивировали плеврит и перикардит с угрозой тампонады. Это свидетельствовало о рефрактерности опухоли к платиносодержащей химиотерапии и прогрессировании процесса. Общий соматический статус ECOG снизился до 4.

При FISH-исследовании в образце ткани опухоли выявлена перестройка в гене ALK, предполагавшая высокую чувствительность опухоли к терапии препаратом Ксалкори (кризотиниб). По жизненным показаниям пациентке 22 апреля 2014 г. была начата терапия препаратом Ксалкори 500 мг (две капсулы) в сутки. На фоне лечения исчезла одышка, прекратилось кровохаркание, нормализовалась температура тела. К 21 мая 2014 г. отмечался частичный регресс опухоли, а через три месяца от начала таргетной терапии – практически полный регресс опухоли. Длительность ответа составила 14 месяцев.

Несмотря на быстрый противоопухолевый эффект кризотиниба, со временем у больных ALK-позитивным раком легкого может развиться резистентность из-за недостаточного проникновения препарата в центральную нервную систему. Это может быть связано с вторичными мутациями ALK, которые, согласно данным исследований, развиваются у трети пациентов с ALK-резистентными опухолями. Причем опухоли, резистентные к кризотинибу, демонстрируют избирательную чувствительность и к другим ингибиторам тирозинкиназы ALK.

В большинстве случаев у больных ALK-позитивным НМРЛ злокачественный процесс распространяется в головной мозг.

В конце июня 2015 г. пациентке К. после жалоб на головные боли и снижение памяти была проведена МРТ, которая выявила множественное метастатическое поражение головного мозга. «В соответствии с современными рекомендация-

ми, мы продолжили таргетную терапию кризотинибом и провели облучение головного мозга. В результате добились полного регресса метастазов в головном мозге», – уточнил А.В. Смолин.

Наука не стоит на месте, разрабатываются перспективные ALK-ингибиторы тирозинкиназы, которые находятся на разных стадиях клинических исследований. Безусловно, не все ингибиторы тирозинкиназы ALK одинаковы. У кризотиниба есть важное преимущество – он может применяться не только при транслокации гена ALK, но и при мутации генов ROS1 и MET.

Завершая выступление, А.В. Смолин констатировал, что существует несколько методов лечения больных с транслокацией ALK, среди которых все более значимое место занимает таргетная терапия препаратом Ксалкори. Сегодня этот препарат по праву считается стандартом лечения распространенного ALK-позитивного рака легкого в первой и последующих линиях терапии.

Заключение

Ксалкори (кризотиниб) – первый эффективный препарат, применяемый при распространенном ALK-позитивном немелкоклеточном раке легкого. Согласно данным клинических исследований, Ксалкори (кризотиниб) ассоциируется с достоверным увеличением медианы выживаемости без прогрессирования, частоты объективных ответов у больных ALK-позитивным НМРЛ, с улучшением оцениваемых пациентами параметров физического функционирования, симптомов НМРЛ и качества жизни по сравнению с химиотерапией.

Ксалкори (кризотиниб) признан стандартом как первой, так и второй линии терапии ALK-позитивного НМРЛ и включен по этим показаниям в рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO. ☺



ALK-мутации **КсАЛКори** ALK-таргет

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

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

Краткое описание препарата Ксалкори

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

Литература:

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



ООО «Пфайзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

КСАЛКОРИ®
КРИЗОТИНИБ



Центральный
научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии

42-я сессия ЦНИИ гастроэнтерологии 2–3 марта 2016 г.

«Принципы доказательной медицины – в клиническую практику»

- Современная гастроэнтерология
- Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных с заболеваниями пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени
- Профилактика и выявление онкологических заболеваний органов пищеварения
- Мультидисциплинарные согласительные заседания (консенсусы) по лечению хронического панкреатита и целиакии
- 2-я конференция Российского панкреатологического клуба

www.gastrosession.ru

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ≈ Только **НОВИНКИ**
- ≈ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- ≈ Ежедневное обновление
- ≈ Без регистрации
- ≈ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ≈ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ≈ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

ГАЗИВА® – единственное
антитело с подтвержденным
превосходством над препаратом
МабТера® в первой линии
терапии хронического
лимфолейкоза (ХЛЛ)¹

ГАЗИВА® демонстрирует увеличение медианы
выживаемости без прогрессирования (ВБП)
при применении в комбинации с хлорамбуцилом
по сравнению с МабТера® + хлорамбуцил
(29,2 месяца по сравнению с 15,4 месяца)¹



СОЗДАН
ДЛЯ ПРЕВОСХОДСТВА

1. Goede V et al. N Engl J Med 2014; 370:1101–1110

Торговое наименование: Газива® (Gaziva®). **Регистрационный номер:** ЛП-002867. **Международное непатентованное название:** Обинутузумаб (Obinutuzumab). **Лекарственная форма:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Хронический лимфолейкоз. В комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с ранее нелеченым хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность (опосредуемая IgE) к обинутузумабу и к другим компонентам препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Активный гепатит В и/или другие инфекции в активной фазе. Почечная недостаточность с КК<30 мл/мин. **С осторожностью:** Нарушение функции печени. Хронические и рецидивирующие инфекции в анамнезе. **Способ применения и дозировка:** Инфузии препарата Газива® следует проводить под тщательным наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт лечения анафилактиксисом при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи. **Препарат Газива® вводит только внутривенно (в/в) капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!** Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях, так как препарат Газива® не содержит antimicrobial консервантов. Разведение препарата Газива® должно проводиться высококвалифицированным медицинским персоналом. Для введения препарата Газива® следует использовать только 0,9% раствор натрия хлорида. Не следует использовать другие растворители, в частности раствор декстрозы (5%). **Совместимость:** Препарат Газива® в виде раствора с концентрацией 0,4 мг/мл – 20 мг/мл совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида, полиэтилена, полипропилена или полиолефина, с инфузионными системами из поливинилхлорида, полиуретана или полиэтилена, со встраиваемыми фильтрами из полиэфирсульфона, 3-х ходовым запорным краном из поликарбоната, с катетерами из полиэфируретана. Раствор препарата Газива® нельзя замораживать и встряхивать. **Режим дозирования:** Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг в/в в день 1–2, день 8 и день 15 1-го 28-дневного цикла и далее 1000 мг в/в в день 1 каждого последующего 28-дневного цикла (циклы 2–6). Введение первой дозы препарата Газива® в первом цикле терапии следует разделить на два этапа: день 1 – 100 мг; день 2 – 900 мг. В том случае, если во время первой инфузии (100 мг препарата Газива®) не потребовалось снизить скорость или прервать введение препарата, вторую инфузию (900 мг препарата Газива®) можно проводить в тот же день. Следует строго соблюдать рекомендуемую скорость инфузии и обеспечить медицинское наблюдение за пациентом. Если первую инфузию пришлось прервать или изменить ее скорость, проводить вторую инфузию в тот же день нельзя. **Длительность лечения:** 6 циклов, продолжительность каждого цикла – 28 дней. **Пропуск дозы:** При пропуске запланированной дозы необходимо ввести препарат как можно раньше; не следует ждать следующего запланированного

введения. Между введениями следует выдерживать рекомендуемый интервал. **Коррекция дозы:** Изменение дозы препарата Газива® не рекомендуется. **Побочное действие:** Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с большей частотой (разница $\geq 2\%$) на фоне терапии препаратом Газива® в комбинации с хлорамбуцилом, по сравнению с таковой на фоне терапии только хлорамбуцилом или на фоне комбинированной терапии хлорамбуцилом и ритуксимабом. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$), включая единичные случаи. **Травмы, отравления и острое отравление манипуляций:** очень часто – инфузионные реакции. **Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы:** очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – лейкопения. **Нарушения со стороны системы сосудов:** часто – повышение артериального давления. **Нарушения со стороны сердца:** часто – фибрилляция предсердий. **Инфекционные и паразитарные заболевания:** часто – инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта, ринит, назофарингит, фарингит. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** очень часто – повышение температуры тела. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** часто – кашель. **Нарушения обмена веществ и питания:** часто – синдром лизиса опухоли, гиперурикемия. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** часто – артралгия, боль в спине, скелетно-мышечные боли в грудной клетке. **Нарушения со стороны лабораторных показателей:** часто – снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, увеличение массы тела. **Доброкачественные, злокачественные и неопластические новообразования (включая кисты и полипы):** часто – плоскоклеточная карцинома кожи. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – диарея; часто – запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** часто – алопеция.

¹Частота сообщений о данных нежелательных реакциях отличалась менее чем на 2% у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом.

Не выявлено фатальных нежелательных реакций, частота развития которых была бы выше на $\geq 2\%$ у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом.

ГАЗИВА®
обинутузумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубинная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



СУТЕНТ®: международный стандарт 1-й линии терапии мПКР при благоприятном и промежуточном прогнозе¹⁻⁴

Контроль над заболеванием в 9 случаях из 10⁵⁻⁶

- 87% частота объективного ответа и стабилизации

Увеличение 5-летней выживаемости⁷

- 60,8 мес медиана общей выживаемости в восточноевропейской популяции (исследование расширенного доступа)

Включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)⁸

мПКР – метастатический почечно-клеточный рак

Литература: 1. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii49–iii56, 2014 doi:10.1093/annonc/mdl259. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Version 2.2015. NCCN.org. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology*. 2015. 4. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Версия 2014. RUSSCO (<http://www.rosoncology.ru/standards/RUSSCO/27.pdf>). 5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115–24. 6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22):3584–3590. 7. Vrdoljak E, Géczi L, Mardiac J, et al. Central and Eastern European Experience with Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Sub-analysis of the Global Expanded-Access Trial. *Pathol. Oncol. Res.* (2015) 21:775–782 DOI 10.1007/s12253-014-9889-0. 8. ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ на 2015 год. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. № 2782-р. 9. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛСР-002516/07 от 31.08.2007. Дата переформирования РУ 05.09.2014)

Краткая инструкция по применению лекарственного

препарата для медицинского применения Сутент®

Регистрационный номер: ЛСР-002516/07

Международное непатентованное название: сунитиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

Активное вещество: сунитиниб малаат 16,7 мг, 33,4 мг или 66,8 мг, что соответствует 12,5 мг, 25 мг или 50 мг сунитиниба.

Вспомогательные вещества: маннитол (80,0 мг, 39,663 мг и 79,326 мг, соответственно), краскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеин-тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE04

Показания к применению

- Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак при отсутствии эффекта от терапии цитокинами;
- Нерезектабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сунитинибу или другим компонентам препарата;
- Тяжелая степень почечной недостаточности;
- Беременность и период кормления грудью;

- Детский возраст (эффективность и безопасность препарата «Сутент®» у детей не установлена).

С осторожностью

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала Q-T в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, (инфаркт миокарда (включая тяжелую/нестабильную стенокардию), коронарное/периферическое шунтирование, симптоматическая застойная сердечная недостаточность), цереброваскулярными осложнениями или транзиторными ишемическими нарушениями или легочной эмболией, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, а также при почечной недостаточности и при легкой и средней степени печеночной недостаточности. Требуется соблюдать осторожность и уменьшить дозу сунитиниба при одновременном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, которые могут повышать концентрацию сунитиниба в плазме крови, а также при одновременном применении с бифосфонатами.

Способ применения и дозы

Внутри. Прием препарата не зависит от приема пищи. Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости; распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения или при отсутствии эффекта от терапии цитокинами: рекомендуемая доза препарата Сутент® составляет 50 мг в день внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 недель. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза может быть

уменьшена или увеличена на 12,5 мг и не должна составлять более 75 мг и менее 25 мг.

В зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости может потребоваться временное прекращение приема препарата.

Нерезектабельные или метастатические, высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания: рекомендуемая доза препарата составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва. Доза препарата должна составлять не более 50 мг в день. **Применение у пациентов пожилого возраста:** коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: У пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности (класс А, В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован.

Применение у больных с нарушением функции почек: у больных почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекции начальной дозы препарата. Дальнейший подбор дозы следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

Побочное действие

Наиболее важными серьезными побочными явлениями, связанными с лечением препаратом Сутент®, являются: тромбоцитопения, опухольное кровотечение, фебрильная нейтропения и повышение артериального давления.

Наиболее частыми побочными явлениями всех степеней, связанными с лечением препаратом Сутент®, являются усталость,



желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, а также нарушение пигментации кожи, сыпь, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сухость кожи, изменение окраски волос; воспаление слизистых оболочек; утомляемость, нарушение вкуса, анорексия и повышение артериального давления.

Передозировка

Специфического антидота не существует. При передозировке лечение симптоматическое. При необходимости, рекомендуется вызвать рвоту или провести промывание желудка.

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

Pfizer Oncology

000 «Пфайзер»: Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00
Факс: +7 (495) 287 53 00