

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

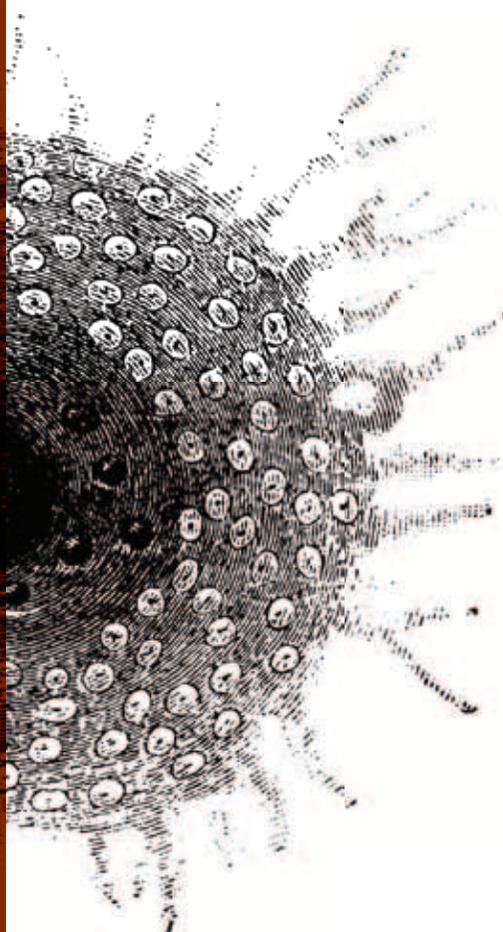
онкология, гематология
и радиология, **2016**

№

8

Спецвыпуск

**«Рак: расширяя
возможности лечения»**



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Синергизм в стремлении продлить жизнь

Тайверб®
лапатиниб

Тайверб® + капецитабин – эффективная стратегия лечения
больных HER2-положительным мРМЖ.



ТАЙВЕРБ®/TYVERB КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте инструкцию по применению.

Лекарственная форма. Лапатиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 250 мг. **Показания:** ♦ Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2: в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшейся по поводу метастатического рака. ♦ Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2: в комбинации с трастузумабом у пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапией, назначавшейся по поводу метастатического рака. ♦ Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2 и экспрессией гормональных рецепторов: в комбинации с ингибитором ароматазы у пациентов в постменопаузе. **Дозы и метод введения:** ♦ Лапатиниб в комбинации с капецитабином: 1250 мг 1 р/д в сочетании с капецитабином 2000 мг/м²/день в 2 дозах на 1–14 дни с длительностью цикла терапии 21 день. ♦ Лапатиниб в комбинации с трастузумабом: 1000 мг 1 р/д, при этом трастузумаб используется в нагрузочной дозе 4 мг/кг в/в, а затем в дозе 2 мг/кг в/в 1 раз в неделю. ♦ Лапатиниб в комбинации с ингибитором ароматазы: 1500 мг 1 р/д, летрозол 2,5 мг 1 р/д. ♦ В случае возникновения нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или отмена лечения. **Особые группы пациентов:** ♦ Дети Безопасность и эффективность не подтверждены. ♦ Пожилые (>65 лет): Данные ограничены. В целом различий по безопасности или эффективности в зависимости от возраста не наблюдалось. ♦ Нарушение функции почек: Коррекции дозы не требуется. ♦ Тяжелое нарушение функции печени: Осторожность и снижение дозы. **Противопоказания:** ♦ Повышенная чувствительность к лапатинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (отсутствие опыта применения). **Специальные указания и меры предосторожности:** ♦ Кардиотоксичность. В случае риска снижения функции левого желудочка следует применять с осторожностью. Исходная оценка ФВЛЖ и мониторинг в ходе лечения. ФВЛЖ должен быть в пределах нормальных значений, установленных данным учреждением, до начала лечения. Применять с осторожностью у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QTc. ♦ Интерстициальное заболевание легких и пневмонит: Мониторинг симптомов, указывающих на интерстициальное заболевание легких/пневмонит. ♦ Гепатотоксичность: Мониторинг показателей функции печени до начала лечения, каждые 4–6 недель в ходе лечения, а также по клиническим показаниям. Снижение дозы у пациентов с тяжелым нарушением функции печени в анамнезе. Отмена у пациентов, у которых развивается тяжелая гепатотоксичность. Повторное лечение лапатинибом не допустимо. ♦ Диарея: Рекомендуется выявление на ранних этапах и своевременное начало лечения. Если диарея сохраняется на протяжении более 24 часов, при этом отмечается лихорадка или нейтропения 3–4 степени, лечение следует прервать или прекратить. ♦ Сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций. При подозрении на многоформную эритему, либо жизнеугрожающие реакции, например синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, лечение следует прекратить. **Женщины детородного возраста:** Следует пользоваться адекватными методами контрацепции и избегать беременности. **Беременность:** Только если предполагаемая польза превышает возможный риск для плода. **Грудное вскармливание:** Не рекомендуется. **Нежелательные реакции:** ♦ Монотерапия: ♦ Очень частые (≥10%): анорексия, диарея, что может привести к дегидратации, тошнота, рвота, сыпь, слабость. ♦ Частые (1–10%): снижение фракции выброса левого желудочка, патология ногтей, включая возникновение паронихии. ♦ Нечастые (0,1–1%): интерстициальное заболевание легких/пневмонит, гипербилирубинемия, гепатотоксичность. ♦ Редкие (0,01–0,1%): реакции гиперчувствительности включая анафилактические реакции. **Дополнительные нежелательные реакции при применении лапатиниба в комбинации с:** ♦ Капецитабином: ♦ Очень частые (≥10%): диспепсия, сухость кожи, стоматит, запоры, боль в животе, ладонно-подошвенная эритродизестезия, воспаление слизистых оболочек, боль в конечностях, боль в спине, бессонница. ♦ Частые (1–10%): головная боль. ♦ Летрозолом: ♦ Очень частые (≥10%): носовые кровотечения, алопеция, сухость кожи. Полный список нежелательных реакций см в полной инструкции к применению. **Взаимодействия:** ♦ Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоконазолом, итраконазолом или грейпфрутовым соком; рифампицином, карбамазепином или фенитоином). ♦ У пациентов, ранее получавших ингибитор протонной помпы (эзомепразол). ♦ Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8 P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы. ♦ С паклитакселем. ♦ С доцетакселем, что увеличивает частоту развития доцетаксель-индуцированной нейтропении. ♦ Нельзя исключать, что лапатиниб повлияет на фармакокинетику субстратов белка резистентности рака молочной железы (например, толотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина). ♦ Взаимодействие с пищей, принимая по меньшей мере за час до или через час после еды. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 250 мг.

Новартис Фарма АГ, Швейцария.

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

реклама

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

ООО «Новартис Фарма»: 125315, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3
Тел.: +7 (495) 967-12-70; факс: (495) 967-12-68
www.novartis.ru

547400/TYV/A4/0416/10000

Эффективная
фармакотерапия. 8/2016
Онкология, гематология
и радиология. Спецвыпуск
«Рак: расширяя возможности
лечения»

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. 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»
А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

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

Тираж 7000 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

- Профессор В.В. ДВОРНИЧЕНКО:
«Совершенствование системы оказания онкологической помощи населению,
ориентированной на раннее выявление онкологических заболеваний,
должно стать приоритетной задачей для здравоохранения России» 4
- Право знать и право жить 7

Клинические исследования

- М.В. ДЕМЧЕНКОВА, А.В. ШЕВЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО,
Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Е.В. ЗУБКОВА, Л.Е. ИВАНОВА, А.Л. ХОРОШИХ,
Т.Н. ЮКАЛЬЧУК, З.В. ДЬЯКОНЕНКО
Применение липэгфилграстима у больных с лимфопролиферативными
заболеваниями в целях первичной профилактики нейтропении 8
- Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, А.В. ШЕВЧУК,
М.В. ДЕМЧЕНКОВА, Д.А. БОГОМОЛОВ, И.Д. КЛИМОВА,
Н.А. КРАВЧЕНКО, С.С. СИДОРОВА, Е.А. ЛИХОВА
Опыт применения пеметрекседа в терапии немелкоклеточного рака легкого 14

Клиническая практика

- Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, В.Г. БРЮХАНОВ,
С.С. ШУЛУНОВ, С.С. СИДОРОВА, Е.А. ЛИХОВА, Н.А. КРАВЧЕНКО
Применение афатиниба в терапии немелкоклеточного рака легкого
с делецией в 19-м экзоне гена EGFR 20
- Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Е.В. СНЕТКОВ,
Т.Н. ЮКАЛЬЧУК, А.В. ШЕВЧУК, М.В. ДЕМЧЕНКОВА, А.В. ШЕЛЕХОВ
Применение кризотиниба в терапии ALK-позитивного
немелкоклеточного рака легкого 26
- А.В. ШЕВЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК,
М.В. ДЕМЧЕНКОВА
Применение эверолимуса в терапии метастатического
медуллярного рака щитовидной железы 32
- Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Е.В. СНЕТКОВ,
Т.Н. ЮКАЛЬЧУК, А.В. ШЕВЧУК, М.В. ДЕМЧЕНКОВА, А.В. ШЕЛЕХОВ
Ланреотид в терапии нейроэндокринных опухолей
желудочно-кишечного тракта 36
- Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, А.В. ШЕВЧУК,
М.В. ДЕМЧЕНКОВА, Д.А. БОГОМОЛОВ, И.Д. КЛИМОВА, Д.Д. МОРИКОВ
Эффективность ингибитора mTOR эверолимуса при прогрессировании
нейроэндокринной опухоли на фоне химиотерапии и применения
аналога соматостатина пролонгированного действия 42
- Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Е.В. СНЕТКОВ,
Т.Н. ЮКАЛЬЧУК, А.В. ШЕВЧУК, М.В. ДЕМЧЕНКОВА, А.В. ШЕЛЕХОВ
Применение парентеральной формы препарата Темодал® (темозолomid)
в терапии глиобластом 46

Effective Pharmacotherapy. 2016.
Issue 8. Oncology, Hematology
& Radiology. Special Issue
'Cancer: Extending Therapeutic
Opportunities'

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.

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

A. KOCHETKOVA,

(a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Contents

People. Events. Date

Professor V.V. DVORNICHENKO:

'In Russia, a System of Providing Cancer Care Focused on Early Detection of Oncology Diseases Must Become a First-Priority Task for Healthcare'

4

The Right to Know and the Right to Live

7

Clinical Studies

M.V. DEMCHENKOVA, A.V. SHEVCHUK, D.M. PONOMARENKO,
D.Yu. YUKALCHUK, Ye.V. ZUBKOVA, L.Ye. IVANOVA, A.L. KHOROSHIKH,
T.N. YUKALCHUK, Z.V. DYAKONENKO

Use of Lipegilgrastim in Patients with Lymphoproliferative Diseases for a Primary Prophylaxis of Neutropenia

8

D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK, A.V. SHEVCHUK,
M.V. DEMCHENKOVA, D.A. BOGOMOLOV, I.D. KLIMOVA,
N.A. KRAVCHENKO, S.S. SIDOROVA, Ye.A. LIKHOVA

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

14

Clinical Practice

D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK, V.G. BRYUKHANOV,
S.S. SHULUNOV, S.S. SIDOROVA, Ye.A. LIKHOVA, N.A. KRAVCHENKO

Use of Afatinib in Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 19 Deletion

20

D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, Ye.V. SNETKOV,
T.N. YUKALCHUK, A.V. SHEVCHUK, M.V. DEMCHENKOVA,
A.V. SHELEKHOV

Use of Crizotinib in Therapy of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer

26

A.V. SHEVCHUK, D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK,
M.V. DEMCHENKOVA

Use of Everolimus in Therapy of Metastatic Medullary Thyroid Cancer

32

D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, Ye.V. SNETKOV,
T.N. YUKALCHUK, A.V. SHEVCHUK, M.V. DEMCHENKOVA,
A.V. SHELEKHOV

Lanreotide in Therapy of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors

36

D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK, A.V. SHEVCHUK,
M.V. DEMCHENKOVA, D.A. BOGOMOLOV, I.D. KLIMOVA, D.D. MORIKOV

Efficacy of mTOR Inhibitor Everolimus During Progression of Neuroendocrine Tumor Treated with Chemotherapy and Extended Release Somatostatin Analogue

42

D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, Ye.V. SNETKOV,
T.N. YUKALCHUK, A.V. SHEVCHUK, M.V. DEMCHENKOVA,
A.V. SHELEKHOV

Use of Parenteral Temodal® (Temozolomide) in Therapy of Glioblastoma

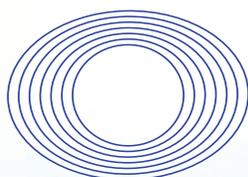
46

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО
15-17 НОЯБРЯ 2016

XX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО



ФГБУ РОНЦ
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ



АОР

Ассоциация
Онкологов
России

WWW.ROSONCOWEB.RU



Профессор В.В. ДВОРНИЧЕНКО: «Совершенствование системы оказания онкологической помощи населению, ориентированной на раннее выявление онкологических заболеваний, должно стать приоритетной задачей здравоохранения России»

Сегодня в России количество диагностированных случаев рака неуклонно растет. Среди причин смерти онкологические заболевания занимают второе место после сердечно-сосудистых. Об актуальных вопросах онкологии и перспективах совершенствования онкологической службы России наш корреспондент беседует с главным врачом Иркутского областного онкологического диспансера, заведующей кафедрой онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования и Иркутского государственного медицинского университета, заслуженным врачом Российской Федерации, д.м.н., профессором Викторией Владимировной ДВОРНИЧЕНКО.



– **Высокий уровень смертности в России от онкологических заболеваний обусловлен поздним выявлением злокачественных новообразований. Как известно, выявление рака на ранних стадиях значительно повышает выживаемость и продолжительность жизни больных. Виктория Владимировна, какие меры предпринимаются в нашей стране для совершенствования ранней диагностики онкологических заболеваний?**

– Онкология – одна из самых бурно развивающихся медицинских дисциплин. Во многих случаях диагноз «рак» перестал быть смертным приговором. Сегодня онкологи способны оказывать лечебную помощь

онкологическим больным на любой стадии заболевания благодаря использованию комбинированных видов лечения новыми лекарственными препаратами и внедрению новых технологий, в частности органосохранных операций при ранних стадиях заболевания.

Прогноз заболевания в значительной степени зависит от своевременности постановки диагноза. Выявление онкологического заболевания на ранней стадии и своевременное принятие терапевтических мер по его лечению позволяют значительно продлить жизнь пациентов и сохранить ее качество. Во времена СССР система профилактических осмотров, или обязательная диспансеризация, способствовала выявлению онкологических заболеваний на ранних стадиях. Сегодня в России возрождается масштабная система диспансеризации. Но предстоит огромная работа, чтобы снова приучить население бережно относиться к собственному здоровью. На мой взгляд, необходимо внедрение на государственном уровне обязательных для населения России скрининговых программ с целью выявления бессимптомных и ранних форм рака. При этом онкологические диспансеры должны осуществлять мониторинг и строгий контроль за проведением скрининговых программ на территории своих субъектов Федерации.

защита, способствовала выявлению онкологических заболеваний на ранних стадиях. Сегодня в России возрождается масштабная система диспансеризации. Но предстоит огромная работа, чтобы снова приучить население бережно относиться к собственному здоровью.

На мой взгляд, необходимо внедрение на государственном уровне обязательных для населения России скрининговых программ с целью выявления бессимптомных и ранних форм рака. При этом онкологические диспансеры должны осуществлять мониторинг и строгий контроль за проведением скрининговых программ на территории своих субъектов Федерации.



Актуальное интервью

– Какие скрининговые программы разработаны в области онкологии для выявления бессимптомных и ранних форм рака?

– В настоящее время используются скрининговые программы профилактики и раннего выявления рака молочной железы, яичников, легкого, толстой кишки, колоректального рака. Они реализуются на базе онкологических диспансеров и включают маммографическое исследование молочной железы, цитологические исследования шейки матки, яичников, определение скрытой крови в кале, онкологических маркеров в сыворотке крови и др. К сожалению, отечественных программ по ранней диагностике злокачественных новообразований нет. В этом направлении российская онкология заметно отстает от зарубежной.

– Что же такое профилактическая медицина в онкологии?

– Прежде всего это проведение скрининговых программ, то есть обследование лиц, которые считают себя здоровыми. Такие программы разработаны. Вопрос только в правильной организации и эффективном распределении средств.

За рубежом особое внимание уделяют своевременному выявлению факторов риска развития злокачественных новообразований. Так, по данным исследований, основным фактором, влияющим на возникновение рака легкого, является курение. К факторам риска развития рака желудка относятся несбалансированное питание, использование жареной и острой пищи, увлечение курением, злоупотребление алкоголем.

Доказано также влияние «профессионального» фактора. Например, сотрудники предприятий, которые работают с анилиновыми красителями, чаще заболевают раком мочевого пузыря.

Отмечу, что самый высокий уровень диагностики рака желудка в Японии. В этой стране 90% случаев заболевания выявляют на первой стадии. В Иркутской области 70% случаев

рака желудка обнаруживают лишь на третьей и четвертой стадии.

Таким образом, профилактическая медицина в онкологии – это прежде всего скрининг. И эта программа должна стать в России приоритетной.

– Как Вы оцениваете оснащенность современных онкологических центров?

– В России существуют онкологические центры со своей научной и технической базой, современным оборудованием и персоналом высочайшего уровня – онкологами, химиотерапевтами, радиологами. В структуре центров предусмотрены все отделения, которые необходимы для лечения ранних и метастатических форм рака.

– Виктория Владимировна, в течение многих лет Вы являетесь главным врачом Иркутского областного онкологического диспансера. Какая форма рака у населения Иркутской области наиболее распространена? Наблюдается ли тенденция к росту заболеваемости в регионе?

– Показатели по Иркутской области практически не отличаются от общероссийских. Уровень заболеваемости раком увеличивается с каждым годом, поскольку совершенствуется диагностика злокачественных новообразований. Так, по эпидемиологическим данным, в 2015 г. распространенность онкологических заболеваний в Иркутской области составила 447,38 на 100 000 населения, а в Российской Федерации – 388,0 на 100 000 населения. Более высокий показатель заболеваемости раком в Иркутской области обусловлен наличием крупных промышленных предприятий в ряде городов. Заболеваемость раком составляет: в Иркутске – 482,7 на 100 000 населения, Ангарске – 529,3, Братске – 439,2, Черемхово – 450,0, Шелехове – 513,4 на 100 000 населения. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в нашем регионе рак легкого стоит

Профилактическая медицина в онкологии – это прежде всего скрининг. И эта программа должна стать в России приоритетной

на первом месте, рак кожи и меланома – на втором, рак молочной железы – на третьем, рак желудка – на четвертом.

– Иркутский областной онкологический диспансер – ведущее медицинское учреждение Сибирского федерального округа, занимающееся диагностикой и лечением злокачественных новообразований. Расскажите, пожалуйста, о его структуре и принципах работы.

– В последние годы проведена большая работа по модернизации и обновлению учреждения в соответствии с мировыми стандартами. В 2006 г. муниципальные онкологические диспансеры городов Ангарск, Братск, Усолье-Сибирское были объединены с онкологическим диспансером г. Иркутска. Теперь это единое мощное специализированное учреждение здравоохранения, оказывающее специализированную высокотехнологичную помощь пациентам с различной локализацией злокачественных новообразований. В диспансере 23 отделения, 27 операционных столов, семь реанимационно-анестезиологических отделений на 60 коек, 974 койко-места. С января 2013 г. функционирует новая поликлиника, через которую проходит свыше 1000 пациентов в смену. В декабре 2013 г. введено в эксплуатацию здание пансионата на 150 мест для пациентов с отдаленных территорий. В 2015 г. завершены ремонт и реконструкция помещений здания для открытия отделения высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга.

Все диагностические службы диспансера оснащены новым медицинским оборудованием. Современная материально-техническая база, вы-



Актуальное интервью

сокопрофессиональный врачебный и сестринский персонал позволяют оказывать все виды медицинской помощи, в том числе интрахирургическое эндопротезирование суставов, лечение осложненных форм злокачественных новообразований и экстренную хирургическую помощь онкологическим больным. В диспансере функционируют патоморфологическая служба и генетическая лаборатория.

– Как известно, в нашей стране реализуется программа непрерывного образования врачей. Какие мероприятия проводятся в целях повышения квалификации врачей-онкологов в Иркутске?

– Иркутский областной онкологический диспансер является базой двух кафедр – кафедры онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования и кафедры онкологии и лучевой терапии Иркутского государственного медицинского университета. Иркутский медицинский университет сотрудничает с медицинскими университетами других стран – Франции, Китая, Германии, Японии. Проведение совместных семинаров, конференций по обучающим программам позволяет значительно повысить профессиональный уровень врачей-онкологов, особенно молодых

специалистов. Ежегодное проведение конференций с международным участием, семинаров по актуальным вопросам онкологии способствует повышению уровня теоретических знаний и совершенствованию практических навыков.

– Какие направления для научных исследований считаются приоритетными в онкологии на сегодняшний день?

– Наши приоритеты – внедрение и анализ скрининговых программ по раннему выявлению и профилактике онкологических заболеваний, совершенствование методов проведения лапароскопических и эндоскопических операций. Кроме того, на базе Иркутского областного онкологического диспансера в 2016 г. планируются проведение трансплантации костного мозга и дальнейшее внедрение современных методов оказания высокотехнологической медицинской помощи онкологическим больным.

– Какими Вы видите перспективы совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями на государственном уровне?

– На мой взгляд, на государственном уровне недостаточно внимания уделяется развитию онкологии в России. В нашей стране сущест-

вует система специализированных учреждений в регионах – онкологические диспансеры. Прежде всего необходимо решить проблему материально-технического обеспечения этих лечебных учреждений для того, чтобы организовать оказание онкологической помощи в регионах в полном объеме. Онкология – чрезвычайно дорогой раздел медицины. Поэтому первоочередная задача – обязательное федеральное финансирование химиотерапевтических препаратов (таргетная терапия), которые не входят в программу финансирования обязательного медицинского страхования. К сожалению, финансирование через обязательное медицинское страхование составляет только 50% от необходимого для оказания лекарственной помощи онкологическим больным.

– По какому пути должна развиваться российская онкологическая служба?

– Совершенствование системы оказания онкологической помощи населению, ориентированной на раннее выявление онкологических заболеваний, и оказание специализированного противоопухолевого лечения должны стать приоритетными задачами системы здравоохранения России. Это единственный шанс снизить смертность от онкологических заболеваний. ☺

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!**



Право знать и право жить

В рамках III Конгресса гематологов России (Москва, 14 апреля 2016 г.) состоялся научно-популярный диспут «Право знать и право жить». Вопрос доступности высокоэффективных препаратов ингибиторов тирозинкиназы второго поколения у взрослых пациентов с хроническим миелолейкозом стал ключевым. Д.м.н., заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний Гематологического научного центра Минздрава России Анна Григорьевна ТУРКИНА, д.м.н., профессор, директор Института гематологии Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Андрей Юрьевич ЗАРИЦКИЙ, д.э.н., профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Андрей Юрьевич КУЛИКОВ представили новый взгляд на проблему лечения пациентов с хроническим миелолейкозом.

По словам д.м.н. А.Г. Туркиной, пациенты с диагнозом хронического миелолейкоза (ХМЛ) в подавляющем большинстве – люди трудоспособного возраста (до 50 лет). Данная категория граждан особенно нуждается в оперативной терапии современными препаратами.

ХМЛ до появления ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) первого поколения считался смертельным заболеванием. Применение ИТК первого поколения, а затем и ИТК второго поколения кардинально изменило прогноз таких больных. Заболевание вошло в ранг хронического и даже потенциально излечимого.

Согласно клиническим данным, ИТК второго поколения способны приводить к достижению стойкой ремиссии. Спустя два-три года после этого возможна отмена терапии.

Социальная значимость ИТК второго поколения подтверждена включением препаратов в перечень лекарственных средств, финанси-

руемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации.

«Всем больным ХМЛ мониторинг и лечение проводятся в соответствии с российскими национальными и международными рекомендациями European LeukemiaNet (ELN), принятыми в 2013 г.», – прокомментировал вопрос о современной клинической практике лечения больных ХМЛ профессор А.Ю. Зарицкий.

Исходя из названных рекомендаций основанием для перевода пациентов с терапии ИТК первого поколения на лечение ИТК второго поколения служит либо неудача терапии в контрольные временные точки (три, шесть, 12 и 18 месяцев), либо ее непереносимость. Продолжение терапии ИТК первого поколения у таких пациентов нецелесообразно с клинической точки зрения. Данные пациенты по жизненным показаниям нуждаются в переводе на лечение ИТК второго поколения согласно международным и российским рекомендациям^{1,2}.

Тем не менее, по данным Всероссийского регистра ХМЛ³, по

состоянию на январь 2016 г. из 6635 больных 5375 получали терапию ИТК первого поколения. То есть на вторую линию терапии ХМЛ было переведено лишь 12% больных. В то же время смена терапии показана не менее чем 25–30% пациентов, в настоящее время получающих ИТК первого поколения.

На сегодняшний день за ИТК первого поколения закрепился статус стандарта терапии ХМЛ. Между тем современные ИТК второго поколения более эффективны и, по мнению профессора А.Ю. Куликова, в долгосрочной перспективе с позиции анализа «затраты – эффективность» характеризуются как предпочтительные.

Таким образом, ведущие эксперты отметили необходимость принятия решения об обеспечении на федеральном уровне пациентов с ХМЛ, которым показана смена терапии ИТК первого поколения, ИТК второго поколения, что имеет как клиническое, так и фармакоэкономическое обоснование. ☺

¹ Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 // Blood. 2013. Vol. 122. № 6. P. 872–884.

² Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. М., 2014.

³ Туркина А.Г., Голеньков А.К., Нансо Л.И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 10. Онкология, гематология и радиология. № 1. С. 8–13.



Иркутская
государственная
медицинская
академия
последипломного
образования

Применение липэгфилграстима у больных с лимфопролиферативными заболеваниями в целях первичной профилактики нейтропении

М.В. Демченкова, А.В. Шевчук, Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук,
Е.В. Зубкова, Л.Е. Иванова, А.Л. Хороших, Т.Н. Юкальчук, З.В. Дьяконенко

Адрес для переписки: Марина Викторовна Демченкова, mdemchenkova@yandex.ru

В статье представлены промежуточные результаты применения в клинической практике липэгфилграстима у пациентов с лимфомами в целях первичной профилактики нейтропении, возникшей на фоне химиотерапии по схеме ICE. Целевой уровень был достигнут у всех больных. На вторые-третьи сутки после введения липэгфилграстима показатели гранулоцитов составляли $28,4-50,4 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем $43,1 \times 10^9/\text{л}$). У всех пациентов из группы наблюдения к следующему курсу химиотерапии количество нейтрофильных гранулоцитов в полном гематологическом анализе крови превышало $4,0 \times 10^9/\text{л}$ (от $3,9$ до $5,8 \times 10^9/\text{л}$).

Полученные результаты исследования подтверждают, что применение липэгфилграстима в целях первичной профилактики нейтропении у пациентов с лимфомами из группы высокого риска на фоне химиотерапии второй линии (с риском фебрильной нейтропении более 20%) значительно снижает частоту нейтропении.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфопролиферативные заболевания, миелотоксичность, фебрильная нейтропения, липэгфилграстим, Лонквекс

Введение

Эффективность лечения лимфопролиферативных заболеваний зависит от соблюдения доз цитостатиков и тайминга. Уменьшение доз препаратов и удлинение интервалов их введения снижают эффективность

лечения. Одним из основных дозолимитирующих факторов при использовании цитостатиков считается нейтропения.

Наиболее частой причиной смерти от осложнений химиотерапии являются инфекции, возникающие на фоне нейтропении.

Развитие фебрильной нейтропении обусловлено ухудшением состояния пациента, снижением качества жизни, повышением риска смертности, что обычно требует госпитализации и существенных экономических затрат на лечение.



В целях предотвращения развития или сокращения длительности глубокой нейтропении после цитостатической химиотерапии назначают миелоцитокнины – белки, специфически стимулирующие клетки-предшественники гемопоэза миелоидной направленности и ускоряющие продукцию нормальных нейтрофилов (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста).

Лимфомы – злокачественные новообразования лимфатической системы, которые активно прогрессируют и приводят к летальному исходу, если лечение отсутствует в течение нескольких недель или месяцев.

Выделяют два основных типа лимфом – лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому.

Лимфома Ходжкина – одна из наиболее курабельных злокачественных опухолей. Показатели заболеваемости составляют 2,4 случая на 100 000 населения в год. В структуре общей онкологической заболеваемости на долю лимфомы Ходжкина приходится около 0,67%. Тем не менее она составляет около 30% от общего числа лимфом. Важный момент: в возрасте от 15 до 24 лет каждый шестой онкологический диагноз – лимфома Ходжкина.

В зависимости от клинического течения неходжкинская лимфома бывает двух типов – медленно растущая (индолентная) и агрессивная. Среди причин смерти от онкологических заболеваний неходжкинская лимфома занимает шестое место. По данным статистики, мужчины ею болеют в соотношении 14:100000 человек в год, женщины – 10:100000 [1].

За последние десятилетия достигнуты успехи в лечении пациентов с лимфомами. Основным методом признана полихимиотерапия. Результаты лечения пациентов в России ниже, чем в западных странах. Это обусловлено прежде всего

удлинением интервалов терапии и снижением доз цитостатиков. Отсутствие полной ремиссии после первого курса терапии (для агрессивной лимфомы) считается неудачей лечения.

У пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию, существует риск развития нейтропении и последующей инфекции (фебрильной нейтропении). О диагнозе фебрильной нейтропении свидетельствует наличие лихорадки (однократного повышения температуры $\geq 38,3^\circ\text{C}$ или двукратного повышения $\geq 38,3^\circ\text{C}$ в течение часа) при нейтропении 3–4-й степени (абсолютное число нейтрофилов $< 1,0$ или $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Развитие фебрильной нейтропении связано с ухудшением состояния пациента, увеличением риска смерти и, как правило, требует госпитализации и лечения антибиотиками, что значительно увеличивает стоимость лечения и снижает качество жизни больных [2–11]. По данным ряда исследований, в 1989–2007 гг. число госпитализаций по поводу нейтропении у онкологических больных в США колебалось от 57 000 до 103 000 в год [12].

Согласно данным за 1995–2000 гг., средняя стоимость госпитализации в связи с фебрильной нейтропенией составила 12 372 доллара

для больных раком молочной железы, 18 437 долларов для пациентов с лимфомами и 38 583 доллара для больных лейкозами [7].

В более позднем исследовании (2005–2008 гг.), в котором оценивали затраты на лечение онкологических больных, стоимость госпитализации составила 18 042 доллара для онкологических пациентов с глубокой нейтропенией, 22 839 долларов для пациентов с фебрильной нейтропенией и 27 587 долларов для пациентов с нейтропенией и клиническими признаками инфекции (пневмония, отит и др.). Очевидно, что нейтропенические осложнения у больных, получающих химиотерапию, представляют значительную медицинскую и финансовую проблему [11, 13]. В связи с этим существует необходимость тщательной оценки миелотоксического потенциала современных режимов химиотерапии и выявления групп пациентов с высоким риском развития нейтропении, которым требуется профилактическое назначение КСФ [2, 11, 14–19].

На основании рекомендаций, составленных с учетом консенсуса экспертов, рекомендаций профессионального общества онкологов-химиотерапевтов России 2014 г., результатов крупных рандомизированных и ретро-

NB

Лонквекс: противопоказания к применению:

- ✓ детский и подростковый возраст до 18 лет;
- ✓ повышенная чувствительность к липэгфилграстиму (в том числе к колониестимулирующим факторам – филграстиму, пэгфилграстиму; *Escherichia coli*) или другим компонентам препарата.

С осторожностью препарат следует назначать:

- ✓ при злокачественных и предопухольевых заболеваниях миелоидного характера (включая острый миелолейкоз *de novo* и вторичный);
- ✓ серповидно-клеточной анемии;
- ✓ применении в комбинации с высокодозной химиотерапией;
- ✓ непереносимости фруктозы, недостаточности сахаразы/изомальтазы, синдроме мальабсорбции глюкозы-галактозы



Липэгфилграстим продемонстрировал высокую эффективность в доклинических и клинических исследованиях и был одобрен к применению экспертами Европейского агентства лекарственных средств

спективных исследований определены показания к назначению КСФ с целью первичной и вторичной профилактики [20]. Показаниями для назначения КСФ с целью первичной профилактики являются:

1) режимы химиотерапии, сопровождающиеся риском развития фебрильной нейтропении $\geq 20\%$;
2) ситуации, сопровождающиеся высоким риском развития фебрильной нейтропении:

- у пациентов с низким резервом костного мозга при абсолютном числе нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, то есть при облучении $> 20\%$ костного мозга;
- у пациентов с вирусом иммунодефицита;
- у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (СНОР), или у пациентов с агрессивным течением неходжкинской лимфомы, при высокоинтенсивных режимах химиотерапии;
- для предупреждения редукции дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного.

К режимам химиотерапии неходжкинской лимфомы с риском фебрильной нейтропении $> 20\%$ относятся:

1) СНОР-14:

- ✓ циклофосфамид $750 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1-й день);
- ✓ доксорубицин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1-й день);
- ✓ винкристин $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимально 2 мг) (1-й день);
- ✓ преднизолон 40 или $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь с 1-го по 5-й день, интервал 14 дней;

2) ICE:

- ✓ ифосфамид $1800 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1–3-й дни);
- ✓ цисплатин $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1–3-й дни);
- ✓ этопозид $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1–3-й дни);

3) R-ICE:

- ✓ ритуксимаб $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1-й день);
- ✓ ифосфамид $5 \text{ г}/\text{м}^2$ инфузия 24 часа (с 4-го дня);
- ✓ месна $5 \text{ г}/\text{м}^2$ инфузия 24 часа (с 4-го дня);
- ✓ карбоплатин FUC-5 (не более 800 мг) (4-й день);
- ✓ этопозид $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ (с 3-го по 5-й день);

4) ДНАР:

- ✓ дексаметазон 40 мг внутрь или внутривенно (с 1-го по 4-й день);
- ✓ цисплатин $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1-й день);
- ✓ цитарабин $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 12 часов (2-й день).

В этой связи наше внимание привлеченный гликопегелированный Г-КСФ пролонгированного действия липэгфилграстим (Лонквекс, владелец регистрационного удостоверения Teva Pharmaceutical Industries (Израиль), производитель IDT Biologika (Германия)). Липэгфилграстим продемонстрировал высокую эффективность в доклинических и клинических исследованиях и был одобрен к применению экспертами Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency – ЕМЕА) [21–24].

Целью исследования стала оценка эффективности лечения пациентов с лимфомами (лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома) при проведении первичной профилактики нейтропении с целью сохранения интервалов введения цитостатиков (своевременный переход к последующим циклам химиотерапии второй линии по схеме ICE).

Материал и методы исследования

В наблюдательном исследовании участвовали пять пациентов с лимфопрлиферативными за-

болеваниями. Общее количество курсов – 11 (от одного до пяти курсов у пациента). В исследуемую группу вошли трое мужчин и две женщины. Возраст пациентов – от 27 до 63 лет (средний возраст – 47 лет). Диагноз лимфомы Ходжкина установлен у двух пациенток, неходжкинские лимфомы – у трех пациентов. У всех больных диагноз подтвержден результатами гистологического исследования. Функциональный статус по шкале ECOG 1–2. Исходные показатели нейтрофильных гранулоцитов – от $3,5$ до $5,1 \times 10^9/\text{л}$ (среднее значение $4,0 \times 10^9/\text{л}$).

Лечение пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой из группы высокого риска предполагает проведение химиотерапии второй линии, что связано с повышенным риском гематологической токсичности в виде нейтропении.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов обоего пола от 18 до 65 лет;
- установленный диагноз (лимфома Ходжкина/неходжкинская лимфома);
- функциональный статус по ECOG ≤ 2 ;
- первичная профилактика фебрильной нейтропении;
- вторая линия химиотерапии;
- схема химиотерапии ICE.

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость препарата Лонквекс;
- возраст до 18 лет;
- миелолейкоз;
- серповидноклеточная анемия;
- непереносимость фруктозы;
- недостаточность сахаразы/изомальтазы;
- синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность/кормление грудью.

Липэгфилграстим назначали в дозе $0,006 \text{ г}/\text{сут}$ (в виде однократной подкожной инъекции (один шприц) через 24 часа после окончания цикла цитотоксической химиотерапии (согласно инструкции)).

Все исследуемые пациенты получали химиотерапию второй



линии по схеме ICE: ифосфамид 1800 мг/м² (1–3-й дни), цисплатин 20 мг/м² (1–3-й дни), эпопозид 100 мг/м² (1–3-й дни).

Результаты и их обсуждение

На данный момент проведено 11 курсов полихимиотерапии по схеме ICE с последующей профилактикой нейтропении липэгфилграстимом. Как уже отмечалось, исходные показатели нейтрофильных гранулоцитов колебались от 3,5 до 5,1 × 10⁹/л (среднее значение 4,0 × 10⁹/л). Целевой уровень был достигнут у всех пациентов. На вторые–третьи сутки после введения липэгфилграстима показатели гранулоцитов составляли 28,4–50,4 × 10⁹/л (в среднем 43,1 × 10⁹/л). У одного пациента липэгфилграстим эффективно применялся для первичной профилактики в течение пяти курсов (45,5% от общего количества проведенных курсов), у двух – в течение двух курсов (36,4%). Двое больных успешно завершили по одному курсу (18,1%) химиотерапии по схеме ICE. У всех пациентов из группы наблюдения к следующему курсу химиотерапии количество нейтрофильных гранулоцитов в полном гематологическом анализе крови превышало 4,0 × 10⁹/л (от 3,9 до 5,8 × 10⁹/л). В большинстве случаев побочные эффекты носили легкий и кратковременный характер, что не привело впоследствии к отказу от липэгфилграстима и выбыванию пациентов из исследования. У трех пациентов отмечалась боль в костях, у двух – миалгии.

Заключение

Нейтропения, индуцированная химиотерапией, может стать причиной изменения сроков введения цитостатиков, уменьшения доз химиопрепаратов и, как следствие, снижения эффективности противоопухолевого лечения. Адекватное применение Г-КСФ позволяет значительно снизить риск развития фебрильной нейтропении при проведении миелосупрессивной химиотерапии и сохранить запланированную дозовую интенсивность режима.

В ходе проспективного анализа промежуточных результатов применения в клинической практике липэгфилграстима у больных лимфопролиферативными заболеваниями с целью первичной профилактики нейтропении, индуцированной химиотерапией, получены результаты, подтверждающие эффективность и безопасность данной схемы терапии в наблюдаемой популяции.

Целевой уровень был достигнут у всех пациентов. На вторые–третьи сутки после введения липэгфилграстима показатели гранулоцитов составили 28,4–50,4 × 10⁹/л (в среднем 43,1 × 10⁹/л). У всех пациентов из группы наблюдения к следующему курсу химиотерапии количество нейтрофильных гранулоцитов в полном гематологическом анализе крови превышало 4,0 × 10⁹/л (от 3,9 до 5,8 × 10⁹/л).

Промежуточные результаты исследования подтверждают, что

применение липэгфилграстима для первичной профилактики нейтропении у пациентов с лимфомами группы высокого риска на фоне химиотерапии второй линии (с риском фебрильной нейтропении > 20%) значительно снижает частоту нейтропении.

Липэгфилграстим показал благоприятный профиль безопасности, соответствующий таковому другим препаратам из группы Г-КСФ. Боль в костях и миалгии легко купировались на фоне применения стандартных анальгетиков и не приводили к раннему прекращению лечения.

Отсутствие преждевременных госпитализаций, фактов внутривенного введения антибактериальных, противогрибковых препаратов в связи с ухудшением состояния, риском развития фебрильной нейтропении снижает экономические затраты стационара на данную популяцию пациентов.

Кроме того, возможность однократного введения липэгфилграстима после курса химиотерапии позволяет избежать ошибок в дозировании препарата, избавляет от необходимости ежедневных инъекций, способствует повышению приверженности пациентов режиму лечения.

Планируется продолжить данное исследование. Это позволит получить более полные и подробные результаты применения липэгфилграстима у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в целях первичной профилактики нейтропении. ☺

ОНКОЛОГИЯ

Литература

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: Фирма Коста, 2006.
2. Варлан Г. Цитотоксическая химиотерапия и развитие нейтропении у больных с солидными опухолями // Врач. 2007. № 5. С. 10–12.
3. Bow E.J. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies // J. Antimicrob. Chemother. 1998. Vol. 41. Suppl. D. P. 1–5.
4. Glauser M.P., Calandra T. Infections in Patients with Hematologic Malignancies // Management of Infections in Immunocompromised Patients / ed. by M.A. Glauser, P.A. Pizzo. W.B. Saunders Company Ltd, 2000. P. 141–188.
5. Textbook of Febrile Neutropenia / ed. by K.V.I. Rolston, E.B. Rubenstein. Martin Dunitz, 2001.
6. Mayordomo J.I., López A., Viñolas N. et al. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 10. P. 2533–2542.
7. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients // Cancer. 2006. Vol. 106. № 10. P. 2258–2266.
8. Elting L.S., Lu C., Escalante C.P. et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with



- febrile neutropenia // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 4. P. 606–611.
9. Courtney D.M., Aldeen A.Z., Gorman S.M. et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care // Oncologist. 2007. Vol. 12. № 8. P. 1019–1026.
 10. Caggiano V., Weiss R.V., Rickert T.S., Linde-Zwirble W.T. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy // Cancer. 2005. Vol. 103. № 9. P. 1916–1924.
 11. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Борисов В.И. и др. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия // Онкогематология. 2015. № 2 (10). С. 37–45.
 12. Kozma C.M., Dickson M., Chia V. et al. Trends in neutropenia-related inpatient events // J. Oncol. Pract. 2012. Vol. 8. № 3. P. 149–155.
 13. Schilling M.B., Parks C., Deeter R.G. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: a retrospective study // Exp. Ther. Med. 2011. Vol. 2. № 5. P. 859–866.
 14. Crawford J., Althaus B., Armitage J. et al. Myeloid growth factors clinical practice guidelines in oncology // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2005. Vol. 3. № 4. P. 540–555.
 15. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines // J. Clin. Oncol. 1994. Vol. 12. № 11. P. 2471–2508.
 16. Zielinski C.C., Awada A., Cameron D.A. et al. The impact of new European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor on the management of breast cancer patients // Eur. J. Cancer. 2008. Vol. 44. № 3. P. 353–365.
 17. Vogel C.L., Wojtukiewicz M.Z., Carroll R.R. et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 6. P. 1178–1184.
 18. Dana B.W., Dahlberg S., Miller T.P. et al. m-BACOD treatment for intermediate- and high-grade malignant lymphomas: a Southwest Oncology Group phase II trial // J. Clin. Oncol. 1990. Vol. 8. № 7. P. 1155–1162.
 19. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. № 14. P. 1002–1106.
 20. Кононенко И.Б., Кагония Л.М., Ларионова В.Б. и др. Клинические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении. М., 2014.
 21. Петрова Г.Д., Чернявская Т.З., Горбунова Н.В. и др. Эффективность липэгфилграстима при нейтропении, индуцированной химиотерапией // Онкогематология. 2015. Т. 10. № 4. С. 38–43.
 22. European Medicines Agency Product Information: Lonquex. 2015 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002556/WC500148380.pdf.
 23. Committee for Medicinal Products for Human Use. Lonquex-EPAR: public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002556/0000 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf.
 24. Lonquex: summary of product characteristics. London: European Medicines Agency, 2013.

Use of Lipegfilgrastim in Patients with Lymphoproliferative Diseases for a Primary Prophylaxis of Neutropenia

M.V. Demchenkova, A.V. Shevchuk, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.V. Zubkova, L.Ye. Ivanova, A.L. Khoroshikh, T.N. Yukalchuk, Z.V. Dyakonenko

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Marina Viktorovna Demchenkova, mdemchenkova@yandex.ru

Interim results of using lipegfilgrastim in clinical practice of patients with lymphoma for primary prophylaxis of neutropenia performed together with ICE chemotherapy protocol are presented. A target level was achieved in all examined patients. On day 2–3 after the onset of administering lipegfilgrastim it was found that granulocyte counts were $28.4\text{--}50.4 \times 10^9/\text{L}$ (mean: $43.1 \times 10^9/\text{L}$). By the onset of the second chemotherapy course, all patients from observation group were found to contain neutrophil granulocyte count higher than $4.0 \times 10^9/\text{L}$ (ranged from 3.9 to $5.8 \times 10^9/\text{L}$) as shown in full hematology panel.

The interim results obtained by now confirm that use of lipegfilgrastim together with the second-line chemotherapy (> 20% risk of developing febrile neutropenia) for primary prophylaxis of neutropenia in patients with lymphoma from high risk group was able to significantly lower rate of developing neutropenia.

Key words: Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, lymphoproliferative diseases, myelotoxicity, febrile neutropenia, lipegfilgrastim, Lonkvex



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



Областной
онкологический
диспансер
(г. Иркутск)

Опыт применения пеметрекседа в терапии немелкоклеточного рака легкого

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

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, ponomarenkodm@gmail.com

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

Материал и методы. Пациенты получали пеметрексед в дозе 500 мг/м² в комбинации с цисплатином 75 мг/м² и бевацизумабом в дозе 7,5 мг/м² каждые три недели до четырех курсов. У пациентов, достигших частичной регрессии, терапия пеметрекседом и бевацизумабом продолжилась в поддерживающем режиме до прогрессирования или непереносимости.

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

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

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

Введение

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

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

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

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



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

Материал и методы исследования

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

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

Пациенты получали полихимиотерапию по схеме: пеметрексед 500 мг/м² в виде десятиминутной инфузии в первый день каждого 21-дневного цикла, цисплатин 75 мг/м² на фоне гипергидратации в первый день цикла и бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг инфузия 30–90 минут в первый день каждого 21-дневного цикла. Лечение проводилось на фоне профилактической противорвотной терапии, а также терапии фолиевой кислотой 1000 мкг ежедневно и витамином В₁₂ 1000 мг (каждые два-три введения пеметрекседа). После четырех курсов индукционной терапии пациентам, достигшим стабилизации или объективного ответа, лечение было продолжено пеметрекседом и бевацизумабом до прогрессирования опухоли или неприемлемой токсичности.

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

Результаты

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

Таблица 1. Характеристики пациентов

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

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

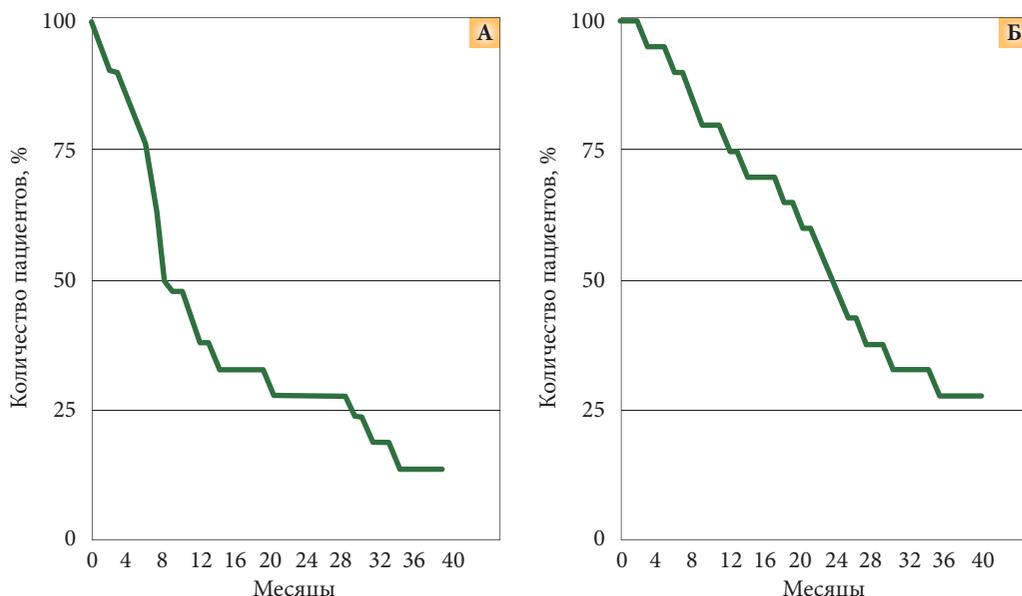


Рисунок. Результаты исследования: А – выживаемость без прогрессирования (медиана восемь месяцев), Б – общая выживаемость (медиана 24 месяца)

Таблица 2. Оценка токсичности

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

пию пеметрекседом 500 мг/м² и бевацизумабом 15 мг/м² с интервалом три недели получали 18 больных.

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

ев полной регрессии опухоли не зарегистрировано.

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

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

Обсуждение

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

АЛИМТА® до прогрессирования заболевания*



PRIX GALIEN RUSSIA

Лучшее фармацевтическое вещество

Торговое название препарата: АЛИМТА®

Международное непатентованное название (МНН): пеметрексед

Показания к применению

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

Противопоказания

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

Способ применения и дозы

Местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином:

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м² на фоне гидратации приблизительно через 30 минут после введения препарата АЛИМТА® в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

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

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Вторая линия терапии. Монотерапия:

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Злокачественная мезотелиома плевры

Комбинированное лечение с цисплатином:

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м² на фоне гидратации приблизительно через 30 минут после введения препарата АЛИМТА® в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Особые указания

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

Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови. Назначение фолиевой кислоты и витамина В12 снижает токсичность пеметрекседа. Назначение дексаметазона (или его аналога) в дозе 4 мг 2 раза/сутки за 1 день до начала лечения пеметрекседом, в день введения и на следующий день после введения пеметрекседа снижает частоту и выраженность дерматологических реакций. Следует рассмотреть возможность дренирования выпота перед началом лечения пеметрекседом, однако это не является обязательным условием. Во время терапии пеметрекседом и как минимум в течение 6-ти месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции. Влияние пеметрекседа на способность управлять транспортными средствами не изучено.

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10 %), часто (<10 % и ≥1 %), нечасто (<1 % и ≥0,1 %), редко (<0,1 %): Со стороны системы кроветворения: очень часто – анемия; часто – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

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

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

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

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

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

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

Форма выпуска

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

По одному флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

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

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

ALIMTA®
pemetrexed

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

Данный материал предназначен только для работников здравоохранения

реклама

ONCO-PM-51-2015-02-10

ООО «Лилли Фарма»

123317, Москва, Пресненская набережная, 10

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

Lilly



Литература

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

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

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

District Oncologic Dispensary (Irkutsk)

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

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

Materials and Methods. Patients were treated with pemetrexed at dose of 500 mg/m² in combination with cisplatin (75 mg/m²) and bevacizumab (7.5 mg/m²) every three weeks, for up to four courses. Patients with partial regression were then kept at supportive therapy with pemetrexed and bevacizumab until progression or intolerance.

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

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

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



СВЕТЛОГОРСК

Калининградская область
побережье Балтийского моря
гостиница «Русь»

1-2
ИЮЛЯ
2016



КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗАПАД»

ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ
МЕЖДУНАРОДНЫХ
СИМПОЗИУМОВ
И КОНГРЕССОВ 2016

Организатор:

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)

Регистрация на сайте www.rosoncoweb.ru



Областной
онкологический
диспансер
(г. Иркутск)

Применение афатиниба в терапии немелкоклеточного рака легкого с делецией в 19-м экзоне гена EGFR

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, В.Г. Брюханов, С.С. Шулунов,
С.С. Сидорова, Е.А. Лихова, Н.А. Кравченко

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, ponomarenkodm@gmail.com

На конкретном примере проанализированы подходы к лечению распространенного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена EGFR.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация гена EGFR, делеция в 19-м экзоне гена EGFR, таргетная терапия, афатиниб

Введение

Рак легкого остается ведущей причиной смерти в структуре онкологических заболеваний в мире [1], в том числе в России [2].

В Иркутской области в 2014 г. диагноз рака легкого впервые установлен у 1170 пациентов, умерло 973 пациента. Показатели заболеваемости и смертности составили 48,41 и 40,26 на 100 000 населения соответственно [2, 3]. У 60,3% больных диагноз установлен на IV стадии заболевания, летальность на первом году составила 63,1% [3, 4]. В регионе наиболее часто встречаются

плоскоклеточный рак – 47,9%, аденокарцинома – 26,3%, мелко-клеточный рак – 21,7%, [3].

В США и странах Европы в структуре немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) преобладает аденокарцинома – до 55% [5].

Несмотря на появление новых методов терапии местнораспространенного метастатического НМРЛ, его лечение остается одной из основных проблем современной онкологии. Основными задачами являются увеличение продолжительности жизни больных и улучшение ее качества (облегчение симптомов заболе-

вания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта и качества жизни пациентов [6, 7].

Проведенные в 1990-х гг. исследования и их метаанализы убедительно показали более высокие результаты лечения на фоне химиотерапии платиносо-держажими комбинациями по сравнению с поддерживающей терапией при распространенном НМРЛ [8, 9]. Однако медиана выживаемости составила менее года, а время до прогрессирования – четыре – шесть месяцев. Улучшить результаты лечения удалось благодаря внедрению новых химиопрепаратов, применению таргетного лечения при наличии активирующих мутаций генов EGFR и ALK, а также новой стратегии поддерживающей терапии [10].

У больных неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе проводится генетический анализ для



выявления мутаций гена EGFR и транслокации ALK. Делеция в 19-м экзоне и замена в 21-м экзоне (L858R) составляют 90% выявляемых мутаций [11]. О наличии данных изменений в гене EGFR свидетельствует чувствительность опухоли к группе препаратов ингибиторов тирозинкиназы EGFR. В такой ситуации больным в качестве терапии первой линии рекомендованы препараты афатиниб, эрлотиниб или gefитиниб [6].

Клинический случай

В мае 2015 г. в Иркутский областной онкологический диспансер обратилась пациентка 1969 г.р. с жалобами на боли в левом бедре, усиливающиеся при ходьбе. При обследовании установлен диагноз: рак (аденокарцинома) нижней доли правого легкого T2N2M1, стадия IV, метастаз в левую подвздошную кость. С учетом единичного характера отдаленного метастазирования пациентке 17 июня 2015 г. была выполнена расширенная нижняя билобэктомия справа с билатеральной лимфаденэктомией. При гистологическом исследовании – папиллярная аденокарцинома нижней доли правого легкого G2, метастазы в трех лимфатических узлах. При генетическом исследовании опухолевого материала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени выявлена делеция в 19-м экзоне гена EGFR.

После операции пациентке назначили химиотерапию комбинацией цисплатина, эпопозида и золедроновой кислоты. Лечение сопровождалось нежелательными явлениями, такими как тошнота и рвота 2-й степени согласно классификации СТСАЕ, гематологическая токсичность (нейтропения 3-й степени), анемия 1-й степени тяжести. После проведения пяти курсов химиотерапии, в соответствии с критериями RECIST, зафиксированы прогрессирующие заболевания с появлением

NB

ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии:

- при местнораспространенном или метастатическом немелкоклеточном раке легкого с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR;
- местнораспространенном или метастатическом плоскоклеточном раке легкого у пациентов, прогрессирующих на фоне или после проведения химиотерапии на основе препаратов платины

множественных метастазов в паренхиме легких и рецидив роста опухоли в культе промежуточного бронха правого легкого, что было подтверждено морфологическим исследованием, материал для которого был получен при фибробронхоскопии (рис. 1).

С ноября 2015 г. химиотерапию отменили и назначили терапию афатинибом 40 мг/сут. По окончании четырехмесячной терапии по результатам компьютерной томографии были констатированы полная регрессия метастазов в легких (рис. 2) и склерозирование метастаза в теле подвздошной кости (рис. 3). Клинически отмечалось улучшение общего самочувствия, уменьшение болей при ходьбе. Общий эффект от терапии был расценен как частичная ремиссия. Пациентка отмечала хорошую пере-

носимость проводимой терапии по сравнению с химиотерапией. Нежелательных явлений, связанных с лечением, признаков гематологической и негематологической токсичности не зарегистрировано. Планируется продолжить терапию афатинибом до появления признаков прогрессирования.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы EGFR в качестве первой линии терапии (gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб) позволило значительно улучшить результаты лечения НМРЛ с мутацией гена EGFR [12]. В таблице представлены данные исследований ингибиторов первого и второго поколения в первой линии терапии пациентов с аденокарциномой легкого III–IV стадий с частыми



Рис. 1. Фибробронхоскопия с биопсией, подтверждающая рецидив опухоли в культе промежуточного бронха правого легкого

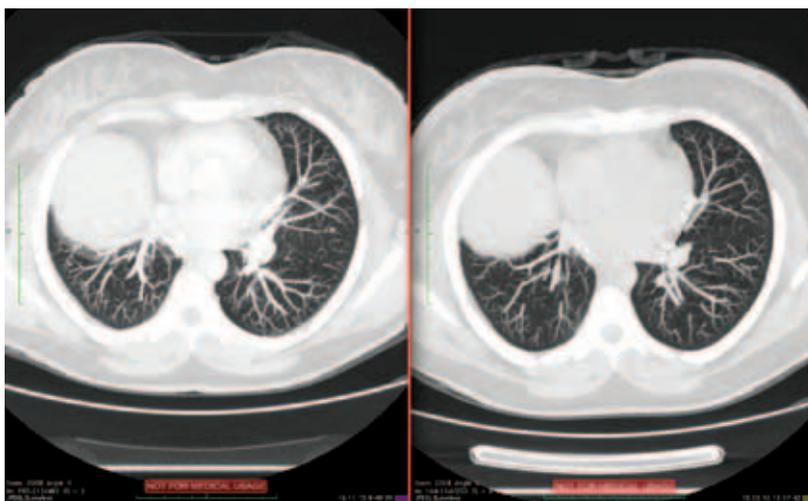
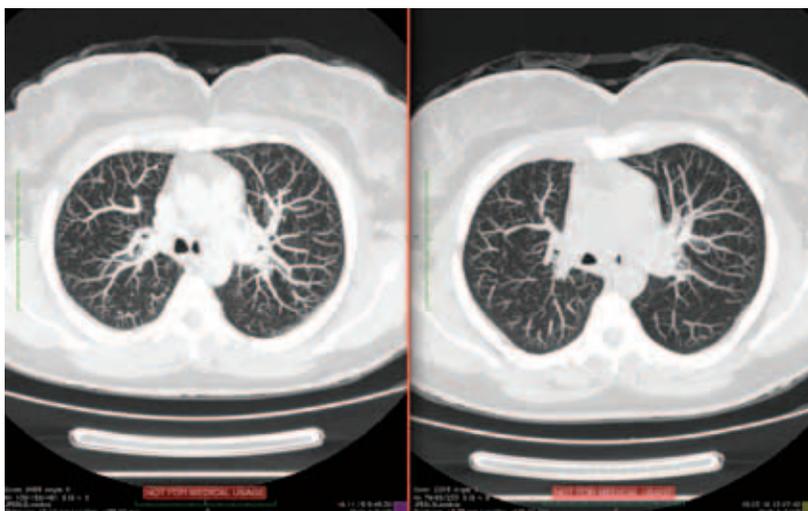


Рис. 2. Множественные метастазы в паренхиме обоих легких от 2 до 4 мм (слева) и полный регресс метастазов после четырех месяцев терапии афатинибом (справа)

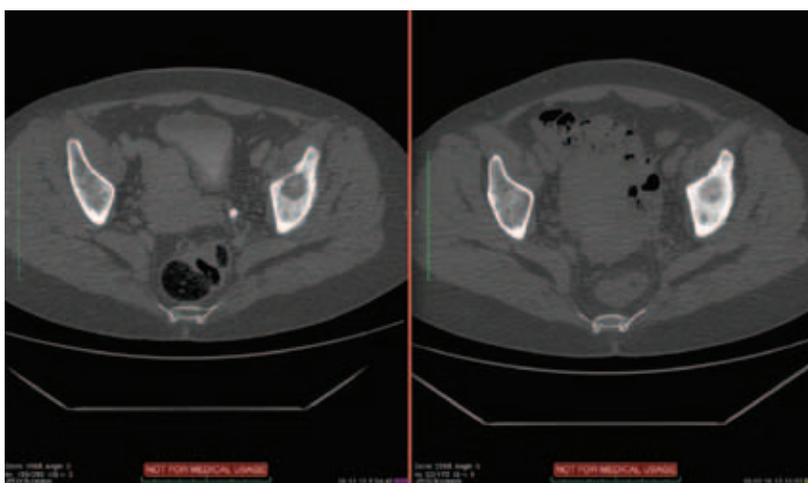


Рис. 3. Метастаз в теле позвоночной кости (слева) и его склерозирование после четырех месяцев терапии афатинибом (справа)

мутациями гена EGFR. Как видим, в отличие от стандартной химиотерапии на фоне применения афатиниба показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с НМРЛ и частыми мутациями (13,6 месяца по данным независимой оценки) и достижения частоты объективных ответов (60–67%) были лучше [12].

Определение мутаций гена EGFR является обязательным в повседневной клинической практике при выборе метода терапии неплоскоклеточного НМРЛ.

В Иркутском областном онкологическом диспансере диагностика проводится методом ПЦР в режиме реального времени с помощью набора реагентов для определения соматических мутаций в гене EGFR Therascreen® EGFR RGQ PCR Kit (24) (QIAGEN, Германия). Используется сочетание двух технологий – праймеров Scorpions и аллель-специфической ПЦР – ARMS. Этот набор позволяет выявить 29 соматических мутаций в четырех экзонах гена EGFR и обеспечивает качественную оценку мутационного статуса.

В данном случае для анализа использовалась проба ДНК, выделенная из фиксированной в формалине и залитой парафином ткани опухоли легкого. Из парафинового блока изготовлено пять срезов с участка, содержащего более 20% опухолевых клеток. У пациентки выявлена делеция в 19-м экзоне гена EGFR. Данный вид мутации, а также замена в 21-м экзоне (L858R) являются наиболее частыми и составляют 90% обнаруживаемых мутаций [11].

В Иркутском областном онкологическом диспансере исследование мутаций гена EGFR проводится с октября 2013 г., исследовано 226 блоков, выявлено 40 образцов с мутациями, что составляет 17,7%. Основная часть мутаций – делеции в 19-м экзоне – 31 образец, мутации в 21-м экзоне (L858R) – шесть проб. Среди редких мутаций две с инсерциями в 20-м экзоне



и одна с мутацией в 18-м экзоне. Наличие делеции в 19-м экзоне предполагает высокую чувствительность к афатинибу, что наглядно проиллюстрировано на примере.

Применение афатиниба увеличивает общий объективный ответ на терапию более чем в два раза по сравнению с платиносодержащей химиотерапией и позволяет существенно продлить выживаемость без прогрессирования [13, 14].

В запланированном подгрупповом анализе исследования LUX-Lung 3 отмечалось увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов с частыми мутациями гена EGFR – 13,6 месяца в группе афатиниба против 6,9 месяца в группе химиотерапии (отношение рисков (ОР) 0,47; $p = 0,001$).

J.C. Yang и соавт. проанализировали показатели общей выживаемости по данным исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6. В запланированном анализе результаты обоих исследований в отдельности показали преимущество общей выживаемости в пользу афатиниба по сравнению с химиотерапией в подгруппе Del19, LUX-Lung 3 (33,3 vs 21,1 месяца; ОР 0,54; $p = 0,0015$) и LUX-Lung 6 (31,4 vs 1,4 месяца; ОР 0,64; $p = 0,0229$). В противоположность этому статистические различия между группами отсутствовали у больных с заменой L858R в 21-м экзоне гена EGFR, что также прослеживается при терапии ингибиторами тирозинкиназы первого поколения [12].

В исследовании LUX-Lung 2 показана клиническая эффективность афатиниба у пациентов, ранее получавших химиотерапию. В группе пациентов с Del19, применявших афатиниб во второй линии терапии, медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,7 месяца по данным независимой оценки. Медиана общей выживаемости в отдельных случаях достигла 38,7 месяца [15].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии

Применение афатиниба (препарата ГИОТРИФ®) увеличивает общий объективный ответ на терапию более чем в два раза по сравнению с платиносодержащей химиотерапией и позволяет существенно продлить выживаемость без прогрессирования. Терапия афатинибом признана стандартным методом лечения немелкоклеточного рака легкого с мутацией EGFR у пациентов, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы

Таблица. Результаты терапии ингибиторами тирозинкиназы и стандартной химиотерапии в качестве первой линии у больных НМРЛ с активирующими мутациями

Исследование	Рандомизация	Количество пациентов, абс.	ЧОО, %	ВБП, мес.	ОВ, мес.
IPASS*	Гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел	261	71,2 vs 47,3 $p < 0,001$	9,5 vs 6,3 ОР 0,48 $p < 0,0001$	21,6 vs 21,9 ОР 1,00 $p = 0,99$
First-SIGNAL**	Гефитиниб vs гемцитабин/паклитаксел	42	84,6 vs 37,5 $p = 0,002$	8,0 vs 6,3 ОР 0,54 $p = 0,086$	27,2 vs 25,6 ОР 1,043
WJTOG3405	Гефитиниб vs цисплатин/доцетаксел	177	62,1 vs 32,2 $p < 0,001$	9,2 vs 6,3 ОР 0,49 $p < 0,001$	36 vs 39 ОР 1,185
NEJ002	Гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел	228	73,7 vs 30,7 $p < 0,001$	10,8 vs 5,4 ОР 0,30 $p < 0,001$	27,7 vs 26,6 ОР 0,887 $p = 0,483$
OPTIMAL	Эрлотиниб vs гемцитабин/карбоплатин	154	83 vs 36 $p < 0,0001$	13,1 vs 4,6 ОР 0,16 $p < 0,0001$	22,6 vs 28,8 ОР 1,065 $p = 0,685$
EURTAC	Эрлотиниб vs первая линия химиотерапии	173	58 vs 15 $p < 0,0001$	9,7 vs 5,2 ОР 0,37 $p < 0,0001$	19,3 vs 19,5 ОР 1,04 $p = 0,87$
ENSURE	Эрлотиниб vs гемцитабин/цисплатин	148	68,2 vs 39,3 $p < 0,0001$	11 vs 5,5 ОР 0,33 $p < 0,0001$	–
LUX-Lung 3	Афатиниб vs цисплатин/пеметрексед	345	56,0 vs 23,0 $p = 0,001$	13,6 vs 6,9*** ОР 0,47 $p < 0,001$	31,6 vs 28,2*** ОР 0,78 $p = 0,1090$
LUX-Lung 6	Афатиниб vs цисплатин/гемцитабин	364	67,0 vs 23,0*** $p < 0,0001$	11,0 vs 5,6*** ОР 0,25 $p < 0,0001$	23,6 vs 23,5*** ОР 0,83 $p = 0,1756$

* Включены пациенты с редкими мутациями.

** First-SIGNAL – первичная конечная точка – ОВ.

*** Пациенты только с частыми мутациями (LUX-Lung 3, $n = 308$; LUX-Lung 6, $n = 324$).

Примечание. ЧОО – частота объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков.



афатинибом считаются диарея, сыпь/акне (по сравнению с химиотерапией). Однако такие явления поддаются коррекции сопроводительной терапией, что позволяет продолжать лечение [13, 14]. У данной пациентки на фоне терапии афатинибом токсичности не отмечалось.

Заключение

Терапия необратимым ингибитором тирозинкиназы афатинибом является высокоэффективным методом лечения больных с местнораспространенным метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ с подтвержденной делецией в 19-м экзоне гена EGFR. Дан-

ная терапия хорошо переносится и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования.

Терапия афатинибом признана стандартным методом лечения НМРЛ с мутацией EGFR у пациентов, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы. ☺

Литература

1. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // CA Cancer. J. Clin. 2014. Vol. 64. № 1. P. 9–29.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016.
3. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2015 // www.iood.ru.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М., 2015.
5. Rolfo C., Passiglia F., Ostrowski M. et al. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an update for family physicians // J. Am. Board Fam. Med. 2015. Vol. 28. № 1. P. 124–133.
6. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 20–29.
7. Losanno T., Gridelli C. Safety profiles of first-line therapies for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer // Expert. Opin. Drug Saf. 2016 [Epub ahead of print].
8. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // BMJ. 1995. Vol. 311. № 7010. P. 899–909.
9. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 28. P. 4617–4625.
10. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Богомолов Д.А. и др. Применение бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии и в поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого: обсуждение клинических случаев // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 14. Онкология, гематология и радиология. № 1. С. 38–42.
11. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors // Future Oncol. 2015. Vol. 11. № 8. P. 1245–1257.
12. Lee C., Davies L.C., Wu Y.L. et al. The impact on overall survival (OS) of first-line gefitinib (G) and erlotinib (E) and of clinical factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut) based on meta-analysis of 1,231 patients (pts) enrolled in 6 major randomized trials // J. Clin. Oncol. 2015. Abstr. 8072.
13. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 27. P. 3327–3334.
14. Yang J.C., Wu Y.L., Schuler M. et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 2. P. 141–151.
15. Yang J.C., Shih J.Y., Su W.C. et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 5. P. 539–548.

Use of Afatinib in Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 19 Deletion

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, V.G. Bryukhanov, S.S. Shulunov, S.S. Sidorova, Ye.A. Likhova, N.A. Kravchenko

District Oncology Dispensary (Irkutsk)

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

A clinical case of generalized squamous non-small cell lung cancer with EGFR exon 19 deletion was described to analyze treatment approaches.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR gene mutation, EGFR exon 19 deletion, targeted therapy, afatinib

ГИОТРИФ® афатиниб

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

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³; терапия местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины⁴
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (ОВ) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией⁵
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией у пациентов с частой мутацией del19⁵



ВБП – выживаемость без прогрессирования;

ОВ – общая выживаемость.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®, МНН: афатиниб. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималеат. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. Показания к применению. ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. Противопоказания: гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения функции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы; синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, составляет 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков почечной/почечная недостаточность, паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. Особые указания. Оценка статуса мутации EGFR: для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов. Диарея: профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. Кожные реакции: пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотик) может позволить продолжить лечение. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или экфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить и др. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышечкой с уплотнителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Условия хранения. Хранить в плотно закупоренном флаконе в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска. Отпускается по рецепту.

RU/GIO-141192

На правах рекламы

1. GIOTRIF Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexid in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (афатиниб) РУ ЛП-002275. 4. Soria et al. ASCO 2015. Abstract 8002. 5. Yang J., Sequist L. et al. Overall survival (OS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring common (Del19/L858R) Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy. J Clin Oncol. 2014; 32 (suppl; abstr 8004):5s. Abstract #8004 presented at 2014 ASCO Annual Meeting – абстракт и доклад на конгрессе.

000 «Берингер Ингельхайм»

125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3

Тел +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ



**Boehringer
Ingelheim**



ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ



Применение кризотиниба в терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Е.В. Снетков, Т.Н. Юкальчук, А.В. Шевчук, М.В. Демченкова, А.В. Шелехов

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyy558@mail.ru

В статье рассмотрен клинический случай, иллюстрирующий эффективность кризотиниба в качестве первой линии терапии у пациента с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. По сравнению со стандартными схемами химиотерапии таргетная терапия кризотинибом, назначаемая до прогрессирования заболевания, хорошо переносится, приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и является золотым стандартом лечения пациентов с распространенным ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация гена ALK, таргетная терапия, кризотиниб

Введение

Актуальность проблемы рака легкого в Иркутской области обусловлена ростом заболеваемости, высокой смертностью и неудовлетворительными результатами лечения. Рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости мужчин – 51,5% (в целом по России – 39,06%) и по-прежнему лидирует среди причин смерти от злокачественных опухолей – 42,06% (в целом по России – 34,89%) [1, 2]. Более 70% больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) обращаются с распространенным опухолевым процессом IIIВ или IV стадии заболевания [1, 2]. При стандартной терапии с использованием платиновых режимов медиана выживаемости в данной группе пациентов

составляет 8–10 месяцев, а время до прогрессирования – 4–6 месяцев [3]. В связи с неизлечимостью заболевания и непродолжительным выживанием пациентов с распространенным НМРЛ основными целями лечения являются максимальное продление жизни, облегчение симптомов заболевания, предотвращение серьезных осложнений, а также сохранение и улучшение качества жизни [4, 5].

В последние годы благодаря развитию новых подходов к терапии больных НМРЛ в результатах лечения наблюдается стойкая позитивная динамика. Этот прогресс особенно заметен, когда высокоэффективные таргетные препараты назначаются с учетом молекулярного подтипа опухоли [6].

У больных неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе проводится генетический анализ для определения наличия мутаций гена EGFR (18-й, 19-й и 21-й экзоны) и транслокации ALK. При наличии мутации EGFR пациентам в первой линии назначают ингибиторы тирозинкиназы EGFR – афатиниб, эрлотиниб или gefitinib. При наличии транслокации ALK больным (предпочтительно в первой линии) назначают кризотиниб. Если мутации не обнаружены, проводится химиотерапия, предпочтителен режим «пеметрексед + цисплатин» или «паклитаксел + карбоплатин с бевацизумабом или без него» [4, 5]. Мутация гена ALK выявляется у 7,13% пациентов, причем у жен-



щин чаще, чем у мужчин, – 13,15 и 4,17% соответственно.

Кризотиниб (Ксалкори) – конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS1. В результате селективной ингибирующей активности кризотиниба (Ксалкори) прекращается патологическое деление и происходит апоптоз опухолевых клеток. Появление на отечественном фармацевтическом рынке 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 [6]. По данным крупного рандомизированного исследования фазы III PROFILE 1014, у пациентов, получавших кризотиниб, медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,9 месяца. У пациентов, получавших химиотерапию, этот показатель достиг 7,0 месяца. Частота объективных ответов у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ на фоне терапии кризотинибом составила 75%, у пациентов группы химиотерапии – 45% [7]. 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, а лечение было более длительным, чем в группе химиотерапии (медиана 10,1 против 4,1 месяца) [8]. Ксалкори (кризотиниб) признан стандартом как первой, так и второй линии терапии ALK-позитивного НМРЛ [6].

Клинический случай

В декабре 2014 г. бригадой скорой помощи в клинику доставлена пациентка в возрасте 67 лет. Заболела остро, утром 21 декабря 2014 г. отмечала появление головокружения, тошноты, рвоты. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и головного мозга, а также фибробронхоскопии больной поставлен диагноз «пери-

бронхиальный рак нижней доли левого легкого T2N0M1 с метастазами в левую гемисферу мозжечка». 24 декабря 2014 г. выполнена операция: микрохирургическое удаление опухоли мозжечка слева в положении сидя под нейронавигационным контролем. Гистологически – метастаз аденокарциномы легкого. На следующем этапе планировалось проведение преоперативной операции по удалению первичной опухоли. Однако 15 января 2015 г. произошла массивная тромбоэмболия легочной артерии, подтвержденная лабораторными анализами и данными КТ, с выраженной дыхательной недостаточностью. Источником тромбоэмболии стал тромбоз большой подкожной вены слева. Наличие флотирующего тромба потребовало выполнения 15 января 2015 г. операции – перевязки и разобщения устья большой подкожной вены по Троянову – Тренделенбургу слева. Затем в течение двух месяцев проводилась антикоагулянтная и антиагрегантная терапия, по окончании которой пациентку перевели на поддерживающую терапию препаратом Ксарелто 15 мг/сут.

В середине марта 2015 г. при осмотре сохранялись жалобы на периодические головокружения, общую слабость, одышку при умеренной физической нагрузке. Состояние по шкале ECOG – 1. КТ грудной клетки показала отрицательную динамику: центральный рак с ателектазом и гиповентиляцией сегментов нижней доли левого легкого, появились единичные метастазы в правом легком и канцероматоз медиастинальной плевры слева, гидроторакс слева. КТ головного мозга: данных, подтверждающих рецидив и рост опухоли, нет.

При исследовании полученного образца активирующих мутаций в гене EGFR не выявлено, обнаружена транслокация гена ALK. С 14 марта 2015 г. была начата таргетная терапия препаратом кризотиниб (Ксалкори) 250 мг два раза в день.

Через три месяца на фоне терапии отмечалась положительная

динамика в виде субъективного улучшения общего самочувствия, уменьшения одышки. На контрольной КТ от 23 июня 2015 г. прослеживалось уменьшение размеров образования в прикорневой зоне левого легкого, уменьшение размеров образований по медиастинальной плевре слева, уменьшение количества содержимого в плевральной полости слева.

Пациентка переносила лечение удовлетворительно, гематологической и негематологической токсичности не отмечалось. Продолжена таргетная терапия кризотинибом.

Контрольная КТ в августе 2015 г. вновь показала уменьшение размеров образования в прикорневой зоне левого легкого.

Во время очередного планового обследования при оценке опухоли по критериям RECIST на КТ, выполненной в декабре 2015 г., зафиксирована частичная регрессия опухоли с частичным восстановлением воздушности нижней доли левого легкого (рис. 1).

В марте 2016 г. рентгенологическая картина не отличалась от таковой в декабре 2015 г.: частичная регрессия опухоли сохранялась.

В марте 2016 г. после 12 месяцев терапии кризотинибом рентгенологически подтверждена частичная регрессия опухоли (рис. 2). Масса тела стабильная (58 кг). Сохраняются жалобы на периодические головокружения, одышка отсутствует. Состояние по шкале ECOG – 1. Пациентка ведет активный образ жизни. За год терапии нежелательных явлений, связанных с лечением, она не отмечала. Гематологической и негематологической токсичности не зафиксировано. Планируется продолжить терапию кризотинибом до прогрессирования с оценкой эффективности каждые три месяца.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует потенциальный благоприятный эффект в отношении отдаленных результатов лечения при назначении кризотиниба в первой линии терапии распро-

Онкология

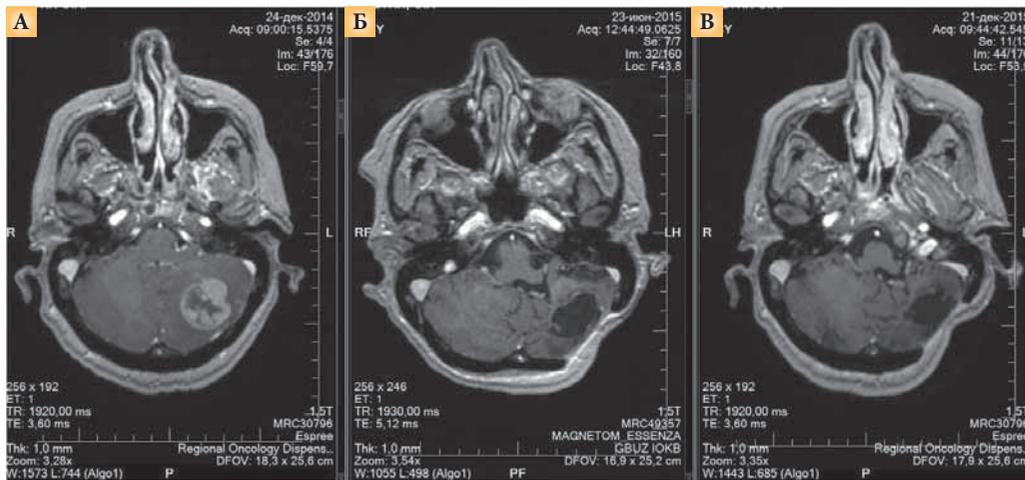


Рис. 1. Результаты КТ (А – декабрь 2014 г., Б – июнь 2015 г., В – декабрь 2015 г.)

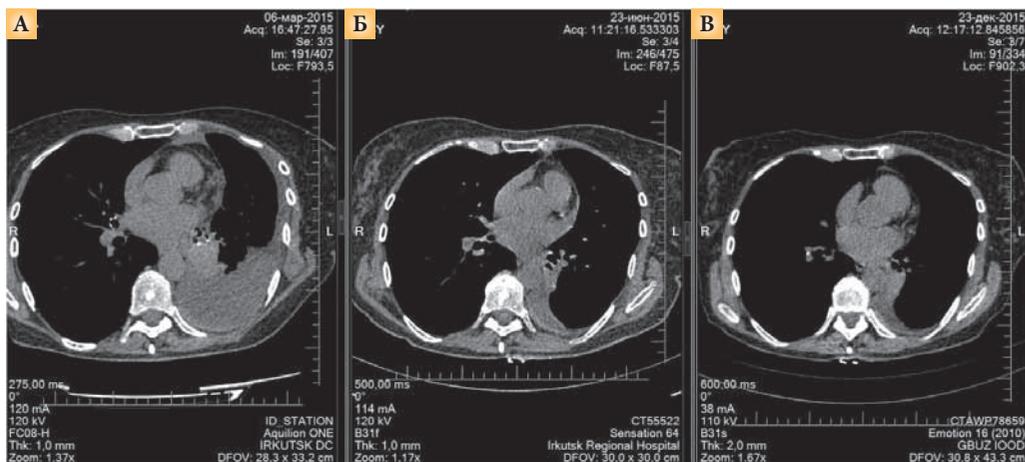


Рис. 2. Результаты КТ, подтверждающие эффективность терапии кризотинибом (А – март 2015 г., Б – июнь 2015 г., В – декабрь 2015 г.)

страненного ALK-положительного НМРЛ. Пациентка продолжает получать кризотиниб в течение года. Отмечается частичная ремиссия. Данное лечение позволяет не только увеличить медиану общей выживаемости, но также значительно продлить время до прогрессирования и сохранить качество жизни и социальный статус больной. При выборе и проведении терапии распространенного неплазматического НМРЛ следует учитывать, что заболевание на этой стадии неизлечимо. Именно поэтому основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных (одно- и двухлетняя выживаемость), улучшение качества жизни (облегчение симп-

томов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) и качества жизни пациентов [4, 5]. При НМРЛ выявлена особая немногочисленная подгруппа больных, в опухоли которых обнаружена транслокация гена ALK. Измененный ген кодирует синтез патологического белка, что приводит к патологической активации рецептора ALK на мембране опухолевой клетки и злокачественному прогрессированию. Противоопухольный эффект кризотиниба вызван блокадой тирозинкиназ внутриклеточного домена активированного рецептора ALK [9].

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 пациентов. Доказано, что именно EML4-ALK является основным вариантом транслокации ALK при НМРЛ и главным онкогеном для рака легкого [10, 11].

Применение препарата Ксалкори значительно улучшает показатели выживаемости больных ALK-положительным НМРЛ. Именно Ксалкори стал первым эффективным препаратом в лечении распространенного ALK-положительного рака легкого [6].

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). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе кризотиниба была на четыре месяца больше – 10,9 месяца. В группе стандартных режимов химиотерапии этот показатель составил семь месяцев. В отличие от группы химиотерапии в группе кризотиниба улучшение качества жизни и снижение симптоматики рака легкого были выражены более значительно [7, 8]. Исследование PROFILE 1014 продемонстрировало преимущество кризотиниба перед химиотерапией в отношении увеличения ВБП и частоты объективного ответа у больных ALK-положительным НМРЛ. Применение кризотиниба ассоциировалось с улучшением оцениваемых пациентами параметров физического функционирования, симптомов НМРЛ и качества жизни [6].

В рандомизированном клиническом исследовании PROFILE 1007 сравнивали эффективность кризотиниба с эффективностью химиотерапии во второй линии



ALK-мутации **КсАЛКОРИ** ALK-таргет

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

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

Краткое описание препарата Ксалкори

Регистрационный номер: ЛП 001917-291112. Международное непатентованное название: Кризотиниб. Лекарственная форма: Капсулы. Состав: 1 капсула содержит: активное вещество: кризотиниб – 200 мг, 250 мг. Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая, кальция фосфат, карбоксиметилкрамал натрия, магния стеарат. Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор 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



у больных ALK-положительным 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 в группу кризотиниба (Ксалкори) (n = 173) и группу химиотерапии (n = 174) пеметрекседом (n = 99) или доцетакселом (n = 72). У трех пациентов, случайным образом распределенных в группу химиотерапии, и одного пациента из группы препарата Ксалкори не применялся соответствующий исследуемый метод лечения. Группы были равнозначны по основным факторам прогноза. Согласно полученным данным, частота объективных ответов в группе кризотиниба составила 65% (95% ДИ 58–72), в группе химиотера-

пии – 20% (95% ДИ 14–26). Эффективность кризотиниба, отмечавшаяся в 66% случаев, достоверно превышала таковую пеметрекседа (29%) и доцетаксела (7%). Исследование показало преимущество кризотиниба (Ксалкори) перед однокомпонентной химиотерапией и по увеличению ВВП. 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 терапии больных ALK-положительным НМРЛ обладает кризотиниб [7, 8, 10]. Результаты перечисленных исследований позволяют сделать вывод, что Ксалкори является препаратом выбора в первой и второй линиях те-

рапии ALK-положительного НМРЛ [6]. Немаловажен и вопрос переносимости лечения: отсутствие гематологической и негематологической токсичности в рассмотренном клиническом случае позволило сохранить качество жизни и социальный статус пациентки на протяжении всего периода лечения.

Заключение

Следует отметить, что терапия кризотинибом хорошо переносится и приводит к значительному увеличению ВВП и общей выживаемости по сравнению со стандартными схемами химиотерапии. Кризотиниб признан золотым стандартом лечения пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ в первой и второй линиях. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2015 // www.iood.ru.
3. Артамонова Е.В. Поддерживающая терапия при распространенном НМРЛ. «3А» // www.rosoncweb.ru/events/2012/11/13/video/amfiteatr/13/12/
4. Горбунова В.А. Практические рекомендации RUSSCO: НМРЛ // www.rosoncweb.ru.
5. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii56–64.
6. Ксалкори: новые возможности таргетной терапии ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого // Эффек-
7. 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.
8. 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.
9. Бредер В.В., Лактионов К.К. ALK-положительный немелкоклеточный рак легкого: новые пациенты и новые возможности лекарственного лечения // Фарматека. 2014. № 8 (281). С. 40–45.
10. 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.
11. Varela-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.

Use of Crizotinib in Therapy of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, Ye.V. Snetkov, T.N. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, M.V. Demchenkova, A.V. Shelekhov

District Oncologic Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

Here, we discuss a clinical case illustrating effects from using crizotinib as a first-line therapy in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer. A targeted therapy with crizotinib prescribed before cancer progression was well tolerated and resulted in significantly increased progression-free survival, total survival compared to basic chemotherapy regimens, and considered as a golden standard for treating patients with advanced stage ALK-positive non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer, ALK gene translocation, targeted therapy, crizotinib

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
CONGRESS



Областной
онкологический
диспансер
(г. Иркутск)

Применение эверолимуса в терапии метастатического медуллярного рака щитовидной железы

А.В. Шевчук, Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, М.В. Демченкова

Адрес для переписки: Анна Витальевна Шевчук, anna-shevchuk@yandex.ru

В статье представлен клинический случай длительного эффективного применения эверолимуса при метастатическом медуллярном раке щитовидной железы. Медуллярный рак щитовидной железы – редко встречающаяся нейроэндокринная опухоль, представленная клетками APUD-системы (С-клетки). Может возникать спорадически, в 25% случаев встречается при синдроме множественной эндокринной неоплазии Па и Пв типа. Основным методом лечения считается хирургический. При метастатическом поражении эффективных режимов химиотерапии не существует. Таргетная терапия эверолимусом при медуллярном раке щитовидной железы позволяет увеличить выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, сохранить качество жизни и социальный статус пациента.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, медуллярный рак щитовидной железы, таргетная терапия, эверолимус, Афинитор

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из разных типов нейроэндокринных клеток, находящихся в различных органах и тканях. По данным американского регистра, общая заболеваемость составляет 5,25 случая на 100 000 человек. Более 51% НЭО возникает в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 27% – в легких и 6% – в поджелудочной железе [1]. Регистр больных НЭО в России находится в стадии формирования.

При локализованных формах заболевания основным методом лечения считается хирургический [1, 2]. Однако на момент постановки диагноза 5–44% пациентов с НЭО ЖКТ и 28% пациентов с НЭО легких имеют метастатическое поражение [1].

При лечении диссеминированных форм НЭО используются аналоги соматостатина, интерфероны, цитостатики, таргетные препараты: ингибитор протеина mTOR и ингибиторы тирозинкиназы [2, 3–6].

Наследственный и спорадический медуллярный рак щитовид-

ной железы встречается крайне редко. Это достаточная сложная для лечения нейроэндокринная злокачественная опухоль, составляющая 3–4% всех тиреоидных карцином [7, 8]. По данным зарубежных авторов, заболеваемость составляет 0,11 случая на 100 000 человек [9].

При локальном процессе рекомендовано хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии с профилактическим удалением центральной клетчатки шеи [7, 9]. Для паллиативного лечения метастазов химиотерапевтические режимы малоэффективны.



Клинический случай

Пациентка, 25 лет, обратилась впервые в Областной онкологический диспансер г. Иркутска в апреле 2010 г. по поводу увеличения лимфатических узлов на шее. Из анамнеза: в августе 2005 г. по месту жительства проведено оперативное лечение по поводу медуллярного рака щитовидной железы в объеме правосторонней гемиструмэктомии щитовидной железы с лимфодиссекцией. При цитологическом исследовании увеличенных лимфатических узлов выявлены метастазы медуллярного рака. Уровень кальцитонина – 1152 пкг/мл. При обследовании отдаленного метастазирования органов и систем не выявлено, синдром множественной эндокринной неоплазии исключен. В июне 2010 г. выполнены эпифасциальная тиреоидэктомия, футлярно-фасциальная лимфодиссекция справа и слева. При гистологическом исследовании в удаленных лимфатических узлах подтверждены метастазы медуллярной карциномы щитовидной железы. При динамическом наблюдении в ноябре 2010 г. зафиксировано повышение уровня кальцитонина до 3071 пкг/мл. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) показали метастатическое поражение печени (единичные очаги), остеобластические метастазы в телах позвонков Th11, L2, L3. Клинически – болевой синдром в поясничном отделе позвоночника.

В связи с прогрессированием заболевания пациентке выполнили три курса системной полихимиотерапии с интервалом 21 день: доцетаксел 70 мг/м², цисплатин 70 мг/м².

После того как было выявлено прогрессирование заболевания, провели еще три курса с интервалом 21 день по схеме: карбоплатин АUC6, доксорубин 50 мг/м². По данным МСКТ органов брюшной полости, выполненной в мае 2011 г., выявлены множественные метастатические очаги в печени. Принимая во внимание, что медуллярный рак щитовидной железы – НЭО, было принято решение

о назначении с июня 2011 г. эверолимуса 10 мг/сут ежедневно в комбинации с препаратом Октреотид-лонг ФС 30 мг внутримышечно один раз в 28 дней. При оценке результатов непрерывной терапии через 18 месяцев (ноябрь 2012 г.) зафиксирована выраженная положительная динамика (рис. 1).

С учетом выраженного эффекта терапия была продолжена. Через 32 месяца (март 2014 г.) непрерывной терапии почти полностью исчезли метастатические очаги в печени, стабилизировался процесс в позвонках, уровень кальцитонина достиг 1068 пкг/мл. Какие-либо клинические проявления заболевания отсутствовали (рис. 2).

С марта 2014 г. пациентку перевели на монотерапию эверолимусом. При контрольном обследовании, проведенном в декабре 2014 г., отмечался полный регресс метастатических очагов в печени. Уровень кальцитонина составлял 1012 пкг/мл.

Из-за отсутствия эверолимуса в клинике лечение этим препаратом не проводилось с августа по ноябрь 2015 г. С декабря 2015 г. прием был возобновлен. Последняя оценка эффективности, проведенная в январе 2016 г., подтвердила отсутствие прогрессирования заболевания. Уровень кальцитонина составлял 1034 пкг/мл.

В феврале 2016 г. общая продолжительность приема эверолимуса составила 51 месяц.

Терапия была безопасной, хорошо переносилась больной. Из нежелательных явлений, наблюдаемых в процессе лечения, имел место рецидивирующий стоматит 1–2-й степени. Он, как правило, проявлялся единичными эрозиями на слизистой оболочке десен. При использовании местных антисептиков, противогрибковых препаратов симптомы стоматита быстро купировались, снижения дозы и отмены препарата не потребовалось. В феврале 2015 г. пациентка перенесла гнойный гайморит, что потребовало двухнедельного перерыва в лечении и назначения антибиотикотерапии. С первых месяцев лечения



Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости: динамика изменений на фоне 18-месячной терапии эверолимусом

присутствовала астения, проявлявшаяся повышенной утомляемостью и сонливостью.

Отклонения гематологических и биохимических показателей от физиологических норм в процессе лечения не наблюдалось. Других нежелательных явлений не зарегистрировано.

Обсуждение

На сегодняшний день эверолимус – препарат с доказанной высокой эффективностью в лечении широкого спектра прогрессирующих НЭО [10–13]. Результаты исследования RADIANT-2, в которое были включены пациенты с НЭО разных локализаций с карциноидным синдромом и прогрессированием на фоне химиотерапии, показали, что медиана общей выживаемости без прогрессирования в группе «эверолимус + октреотид ЛАР» была выше, чем в группе «плацебо + октреотид ЛАР», – 16,4 против 11,3 месяца [12].

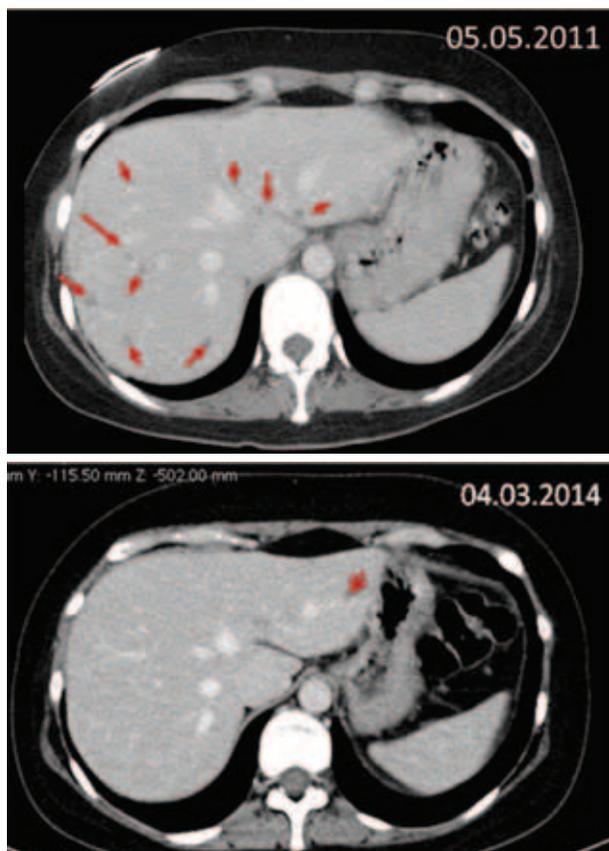


Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости: динамика изменений на фоне 32-месячной терапии эверолимусом

В исследовании RADIANT-3 оценивали эффективность терапии эверолимусом у больных метастатическими НЭО поджелудочной железы с прогрессированием на фоне химиотерапии или терапии аналогами соматостатина [11]. Больные были рандомизированы в группы эверолимуса 10 мг/сут ($n = 207$) и плацебо ($n = 203$). Согласно результатам, медиана выживаемости без прогрессирования в группе эверолимуса была значимо выше, чем в группе плацебо, – 11,0 против 4,6 месяца. Медиана общей выживаемости составила 44,0 и 37,7 месяца соответственно [11].

В международном двойном слепом исследовании RADIANT-4, результаты которого были представлены на Европейском онкологическом конгрессе в 2015 г. в Вене, приняли участие 302 пациента с распространенными нефункциональными высокодифференцированными

НЭО легких или ЖКТ. Участники исследования получали эверолимус в первой или второй линии терапии [6]. В результате случайного распределения пациенты попадали в экспериментальную или контрольную группу в соотношении 2:1, соответственно принимали эверолимус 10 мг или плацебо. Главным критерием эффективности служил показатель выживаемости без прогрессирования. Применение эверолимуса способствовало 52%-ному снижению риска прогрессирования опухоли или летального исхода, а также увеличению среднего показателя выживаемости без прогрессирования более чем на семь месяцев [10]. Пациенты хорошо переносили препарат.

Профиль безопасности эверолимуса в представленных исследованиях был практически одинаков. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с его применением: афтозные язвы во рту (53,9 против 13,3%), кожная сыпь (52,5 против 15,8%), диарея (48,0 против 23,6%), хроническая усталость (44,6 против 26,6%), а также склонность к инфекциям [10, 11].

Во всех проведенных клинических исследованиях использование эверолимуса в лечении широкого диапазона метастатических НЭО было связано со значительным улучшением выживаемости без прогрессирования. Выводы о безопасности были сопоставимы с известным профилем токсичности препарата [10–12].

Незначительное количество больных с медуллярным раком щитовидной железы ограничивает проведение крупных клинических исследований. Однако в одной из первых публикаций авторы продемонстрировали эффективность эверолимуса *in vitro* и *in vivo* в комбинации с октреотидом ЛАР у двух пациентов с прогрессирующим медуллярным раком щитовидной железы [14]. Генетические изменения, влияющие на тирозинкиназные сигнальные пути и возникающие в опухолях щитовидной железы [8, 15], инициировали несколько клинических

исследований фазы II для оценки безопасности и эффективности применения эверолимуса у пациентов с распространенным раком щитовидной железы [16–18].

В одном из клинических исследований фазы II [14] семь пациентов с метастатическим медуллярным раком щитовидной железы принимали эверолимус. Главной задачей было определение эффективности лечения, оценка токсичности. Полученные результаты оказались многообещающими [16]. Учитывая высокий уровень клинической пользы и относительно низкий профиль токсичности, авторы считают, что исследование необходимо продолжать в более крупных когортах пациентов, используя эверолимус в монорежиме в последовательной или комбинированной терапии [16, 17].

Представленный нами клинический случай подтверждает высокую эффективность применения эверолимуса в лечении редкой НЭО – спорадического метастатического медуллярного рака щитовидной железы. Заболевание на этой стадии является неизлечимым, однако использование эверолимуса в отсутствие токсических явлений 3–4-й степени позволило увеличить продолжительность жизни, длительно осуществлять контроль над заболеванием. При этом сохранялись достаточно удовлетворительное качество жизни и социальный статус пациентки.

Заключение

Применение эверолимуса в лечении метастатического медуллярного рака щитовидной железы в данном клиническом случае привело к длительному выраженному положительному эффекту. Продолжительность жизни пациентки с момента подтверждения метастазирования составила 56 месяцев без признаков прогрессирования. Удовлетворительная переносимость препарата, отсутствие тяжелых нежелательных явлений, поддержание хорошего качества жизни позволяют продолжать терапию. ☺



Литература

1. Yao J.C., Fazio N., Singh S. et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet*. 2016. Vol. 387. № 10022. P. 968–977.
2. Yao J., Pavel M., Lombard-Bohas C. et al. Everolimus (EVE) for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): final overall survival (OS) results of a randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, multicenter Phase III trial (RADIANT-3). ESMO, 2014. Abstr. 11320.
3. Fazio N., Granberg D., Grossman A. et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study // *Chest*. 2013. Vol. 143. № 4. P. 955–962.
4. Yao J.C., Phan A.T., Jehl V. et al. Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: the clinical experience // *Cancer Res*. 2013. Vol. 73. № 5. P. 1449–1453.
5. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26. № 18. P. 3063–3072.
6. Pavel M.E., Hainsworth J.D., Baudin E. et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9808. P. 2005–2012.
7. Strosberg J.R., Yao J.C., Bajetta E. et al. Efficacy of octreotide long-acting repeatable in neuroendocrine tumors: RADIANT-2 placebo arm post hoc analysis // *Endocr. Relat. Cancer*. 2015. Vol. 22. № 6. P. 933–940.
8. Pacini F., Castagna M.G., Brill L. et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol*. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii110–119.
9. Абдулхабирова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и др. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. 2012. № 1. С. 5–17.
10. Орел Н.Ф. Российские данные по применению Афинитора у пациентов с нейроэндокринными опухолями // http://medpro.ru/video/nf_orel_rossiiskie_dannye_po_primeneniyu_afinitora_u_patsientov_s_neuroendokrinnymi_opukholyam
11. Орел Н.Ф., Горубнова В.А., Емельянова Г.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // *Злокачественные опухоли*. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 273–278.
12. Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9. № 1. P. 61–72.
13. Faggiano A., Ramundo V., Dicitore A. et al. Everolimus is an active agent in medullary thyroid cancer: a clinical and in vitro study // *J. Cell. Mol. Med*. 2012. Vol. 16. № 7. P. 1563–1572.
14. Schneider T.C., de Wit D., Links T.P. et al. Beneficial effects of the mTOR inhibitor everolimus in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: subgroup results of a phase II trial // *Int. J. Endocrinol*. 2015.
15. Lim S.M., Chang H., Yoon M.J. et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes // *Ann. Oncol*. 2013. Vol. 24. № 12. P. 3089–3094.
16. Sherman E.J., Ho A.L., Fury M.G. et al. Phase II study of everolimus and sorafenib for the treatment of metastatic thyroid cancer // *J. Clin. Oncol*. 2013. Abstr. 6024.
17. Schlumberger M., Carlomagno F., Baudin E. et al. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab*. 2008. Vol. 4. № 1. P. 22–32.
18. Segev D.L., Umbricht C., Zeiger M.A. Molecular pathogenesis of thyroid cancer // *Surg. Oncol*. 2003. Vol. 12. № 2. P. 69–90.

Use of Everolimus in Therapy of Metastatic Medullary Thyroid Cancer

A.V. Shevchuk, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, M.V. Demchenkova

District Oncologic Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Anna Vitalyevna Shevchuk, anna-shevchuk@yandex.ru

Here, we describe a clinical case of efficient long-term use of everolimus during metastatic medullary thyroid cancer, which is a rare neuroendocrine tumor deriving from APUD-system (C-cells) that may occur sporadically, in 25% cases observed during syndrome of multiple endocrine neoplasia type IIa and IIb. Upon that, surgery is the major therapeutic approach. During metastatic spreading, no efficient chemotherapy regimens exist. Targeted therapy with everolimus during metastatic medullary thyroid cancer allows to increase progression-free and total survival, preserve quality of life and social status of patients.

Key words: neuroendocrine tumors, medullary thyroid cancer, targeted therapy, everolimus, Afinitor

ОНКОЛОГИЯ



Областной
онкологический
диспансер
(г. Иркутск)

Ланреотид в терапии нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Е.В. Снетков, Т.Н. Юкальчук,
А.В. Шевчук, М.В. Демченкова, А.В. Шелехов

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

Ланреотид (Соматулин Аутожелъ), используемый в терапии диссеминированных высоко- и умеренно дифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, хорошо переносится пациентами и способствует значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими вариантами терапии на любом этапе лечения. Ланреотид считается препаратом выбора лекарственной терапии нейроэндокринных опухолей при наличии и в отсутствие клинических проявлений.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, биотерапия, аналоги соматостатина, ланреотид, соматулин

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой разнородную группу злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток, выполняющих регуляторную функцию и расположенных диффузно по всему организму [1]. НЭО относительно редки (заболеваемость колеблется от 2,5 до 5 случаев на 100 000 населения в год) и составляют около 0,5% всех злокачественных новообразований.

Чаще НЭО появляются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и дыхательной системе [2].

В настоящее время в установлении нейроэндокринного происхождения опухоли ведущую роль играют иммуногистохимическая характеристика (хромогранин А, синаптофизин) и выявление в клетках специфических продуктов секреции [3].

Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) введена

дополнительная система определения степени злокачественности НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (Grade – G1, G2, G3), основанная на оценке пролиферативной активности опухолевых клеток (количества митозов и индекса Ki-67). Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2010 г. и рекомендации ENETS 2016 г. При НЭО используются оперативное лечение, лекарственная терапия, лучевая терапия, радиочастотная абляция и химиоэмболизация [1]. Процент использования лекарственной терапии с каждым годом растет в связи с регистрацией новых препаратов и показаний к их применению [3].

Лекарственная терапия высокодифференцированных НЭО (G1, Ki-67 ≤ 2%) включает в себя биотерапию, предусматривающую использование аналогов соматостатина (октреотид и ланреотид), интерферонов альфа и их комбинации, а также таргетных препаратов (эверолимуса при любой локализации



и сунитиниба при НЭО поджелудочной железы). В лечении НЭО с умеренным потенциалом злокачественности (G2, Ki-67 3–20%) кроме биотерапии и таргетных препаратов применяются схемы со стрептозоцином (в России заменяется препаратом Араноза). Высокоэффективны также схемы химиотерапии на основе оксалиплатина (режимы XELOX и FOLFOX). Химиотерапия признана основным видом лечения при низкодифференцированных НЭО (G3, Ki-67 > 20%). Основные схемы – «цисплатин + этопозид» или «цисплатин + иринотекан», альтернативные – «темозоломид + капецитабин + бевацизумаб» или «оксалиплатин + капецитабин» [1, 4].

Препаратами выбора при биотерапии НЭО считаются ланреотид (Соматулин® Аутожель®) и октреотид (Сандостатин ЛАР) [5]. Первоначально аналоги сандостатина применяли для купирования нейроэндокринного синдрома, который наблюдается у 19,9% пациентов с НЭО в России [2].

В международном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом базовом исследовании фазы III CLARINET доказан антипролиферативный эффект ланреотида в отношении НЭО ЖКТ и поджелудочной железы. Статистически достоверная разница более значимого увеличения выживаемости без прогрессирования на фоне применения ланреотида по сравнению с плацебо продемонстрирована у пациентов с высокодифференцированной НЭО ЖКТ и поджелудочной железы. Исследование CLARINET не выявило нарушений качества жизни в группе активной терапии. Полученные результаты послужили основанием для применения ланреотида в целях опухолевого контроля НЭО [4, 6, 7].

Клинический случай

Женщина, 49 лет. Заболела остро, в ноябре 2011 г. с клиническими симптомами острого аппенди-

цита доставлена бригадой скорой помощи в стационар по месту жительства. В день поступления ей выполнена аппендэктомия. При осмотре в брюшной полости обнаружен серозный выпот, катаральный отросток, в восходящем отделе ободочной кишки пальпируется опухоль до 5 см. Гистологически – аппендицит, опухолевого роста не выявлено. В послеоперационном периоде по поводу гипертермии выполнено дренирование острого жидкостного скопления в месте операции. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости установлены множественные метастазы в печени округлой формы от 5 до 22 мм. Проведена трепан-биопсия печени. Гистологически – НЭО ЖКТ (G2, Ki-67 10%). Гастроскопия и колоноскопия – онкопатология не выявлена. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости подтвердили множественное метастатическое поражение печени, а также опухоль восходящего отдела ободочной кишки. Нейронспецифическая енолаза – 8,93 нг/мл. Состояние пациента удовлетворительное, нейроэндокринного синдрома нет. Диагноз: НЭО G2 восходящего отдела ободочной кишки, метастазы в печени, стадия IV.

С 12 января по 18 июня 2012 г. проведено восемь курсов химиотерапии по схеме EP (цисплатин 75 мг/м² внутривенно капельно в первый день + этопозид 120 мг/м² внутривенно капельно в первый–третий день каждые три недели).

Лечение пациентка перенесла относительно удовлетворительно, наблюдалась гематологическая и эметогенная токсичность 2-й степени.

При контрольной МРТ брюшной полости от 3 июля 2012 г. при оценке опухоли по критериям RECIST констатирована стабилизация процесса. С 13 июля 2012 г. больную перевели на поддерживающую биотерапию – интерферон альфа 3 млн МЕ три раза

в неделю подкожно с контрольным обследованием каждые три месяца.

При проведении очередной МРТ брюшной полости 14 января 2013 г. констатировано прогрессирование заболевания (увеличение размеров метастатических очагов в печени). Общее состояние не страдало, ECOG 0.

С февраля 2013 г. назначена таргетная терапия препаратом эверолимус 10 мг/сут ежедневно. На фоне лечения состояние ухудшилось, появились жалобы на общую слабость, одышку при физической нагрузке, отечность левой ноги до уровня тазобедренного сустава, приливы и диарею три-четыре раза в день. ECOG 2.

При выполнении контрольной КТ 11 сентября 2013 г. зафиксировано прогрессирование заболевания (появление новых очагов в печени и легких и увеличение размеров ранее диагностированных метастазов).

С 10 октября 2013 г. пациентке была начата биотерапия препаратом ланреотид (Соматулин® Аутожель®) в монорежиме в дозе 120 мг внутримышечно один раз в 28 дней с оценкой эффекта каждые шесть месяцев. После первых двух введений препарата отмечались клинически выраженная положительная динамика, купирование всех симптомов, установленных на момент начала терапии. Жалоб нет, ECOG 0.

Через шесть месяцев при оценке опухоли по критериям RECIST результаты контрольной КТ грудной клетки и брюшной полости показали стабилизацию процесса (см. рисунок).

Оценка состояния в марте 2016 г.: жалоб нет, пациентка продолжает работать, ведет активный образ жизни. Гематологической и негематологической токсичности на протяжении всего периода лечения не зафиксировано. Стабилизация процесса сохраняется. Планируется продолжить биотерапию ланреотидом до прогрессирования с оценкой эффекта

Онкология

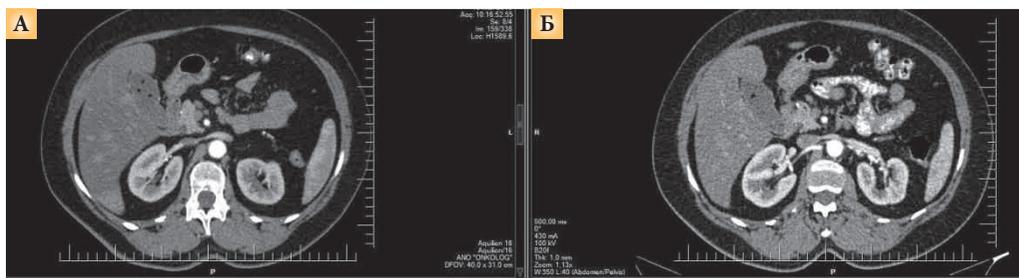


Рисунок. Результаты КТ: достижение контроля над опухолью на фоне терапии ланреотидом (А – 2014 г., Б – 2016 г.)

(мультиспиральная КТ грудной клетки и брюшной полости) каждые шесть месяцев.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует потенциальный благоприятный эффект в отношении результатов лечения НЭО ЖКТ при назначении ланреотида (Соматулин® Аутожель®) с целью контроля опухоли. Следует также отметить, что ланреотид продемонстрировал эффективность в четвертой линии лекарственной терапии НЭО в период прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии. Это позволяет использовать аналоги соматостатина не только в первой линии терапии высоко- и умеренно дифференцированных НЭО, но и на любом этапе лечения данной категории больных.

Пациентка продолжает получать ланреотид, стабилизация процесса сохраняется. Согласно результатам исследований, данная терапия способствует увеличению медианы общей выживаемости, значительному увеличению времени до прогрессирования, сохранению качества жизни и социального статуса больных [5, 6, 8].

Учитывая системное воздействие НЭО на организм, при выборе и проведении терапии необходимо обращать особое внимание на лечение симптомов заболевания. Одной из основных целей терапии любой диссеминированной опухоли является увеличение продолжительности качественной жизни. Безусловный приоритет в лечении диссеминированных НЭО

остается за лекарственной терапией. С введением в клиническую практику аналогов соматостатина началась новая эра в лечении пациентов. В рандомизированных исследованиях показано, что биотерапия способствует увеличению выживаемости больных и улучшению качества их жизни, поскольку позволяет контролировать симптомы заболевания практически у всех пациентов [6, 9].

Достаточно высокая клиническая эффективность ланреотида и октреотида по сравнению с химиотерапией объясняется двояким механизмом действия. С одной стороны, блокируется активность веществ, продуцируемых опухолью, что позволяет контролировать симптомы заболевания. С другой – аналоги соматостатина оказывают антипролиферативный эффект, влияя как на саму опухоль (снижение пролиферации, индукция апоптоза), так и на ее окружение (ингибирование ангиогенеза и циркулирующих факторов роста, иммуномодулирующее действие).

Опубликованные в 2009 г. результаты крупного рандомизированного исследования фазы III (PROMID) подтвердили эффективность аналогов соматостатина у больных высокодифференцированными метастатическими НЭО ЖКТ. 73% из них имели метастазы в печени. Применение октреотида снизило риск прогрессирования на 66%, среднее время до прогрессирования увеличилось с 6,0 до 14,3 месяца. Антипролиферативный эффект октреотида не зави-

сел от функционального статуса опухоли и был одинаков для секретирующих и несекретирующих опухолей.

Наилучшие результаты были получены, когда метастатическое поражение печени не превышало 10% ее объема, а первичный очаг был удален. При нерезектабельных метастазах, наличии множественных внепеченочных очагов заболевания методом выбора признана консервативная терапия. Наиболее безопасным и патогенетически оправданным вариантом консервативной терапии высокодифференцированных НЭО является использование аналогов соматостатина [3, 5, 6, 9, 10].

В 2013 г. были впервые представлены результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования фазы III CLARINET. Это крупнейшее на сегодняшний день многоцентровое исследование, в котором оценивали эффект ланреотида у пациентов с НЭО ЖКТ с Ki-67 менее 10%. В 96-недельном исследовании участвовали 204 пациента с метастатическими НЭО ЖКТ или поджелудочной железы. Как показали результаты, у больных, получавших плацебо, средняя выживаемость без прогрессии составила 18,0 месяца. У 33,0% пациентов рост опухоли присутствовал или они умерли в течение 96 недель. В то же время средняя выживаемость без прогрессирования у пациентов, принимавших Соматулин®, не была достигнута. У 65% пациентов рост опухоли отсутствовал и они не умерли в течение 96 недель ($p < 0,001$). Это свидетельствовало о 53%-ном снижении риска развития заболевания или смерти, основанном на отношении пределов функций риска 0,47 (95%-ный доверительный интервал 0,30–0,73). Такие статистически и клинически значимые антипролиферативные эффекты Соматулина наблюдались у широкой популяции пациентов с метастатическими НЭО ЖКТ или поджелудочной железы и степенью злокачественности G1 или

Сдерживая прогрессию



Соматулин® Аутожелъ®
Ланреотид

Препарат первой линии
противоопухолевой терапии
ГЭП-НЭО¹: ощутите различие



**ПЕРВЫЙ
И ЕДИНСТВЕННЫЙ
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА,
одобренный для лечения
нефункционирующих
опухолей поджелудочной железы²**

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

¹Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med* 2014;371(3):224-33/
Каплин М. и соавторы. Ланреотид в лечении метастатических энтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей. *Нью Инглэнд джорнэл оф медисинс*. 2014;371(3):224-33

²Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожелъ®



G2 (классификация ВОЗ) независимо от величины опухоли печени (менее или более 25%). Результаты измерения качества жизни не отличались между группами Соматулина и плацебо. Полученные данные о безопасности соответствуют известному профилю безопасности Соматулина [4, 6, 7]. Следующим этапом в развитии лекарственного лечения НЭО скорее всего станет использование комбинаций современных схем с таргетной терапией, а также регистрация новых препаратов. В настоящее время проводятся клинические испытания аналога соматостатина нового поколения – пасиреотида. Препарат

характеризуется более широким спектром действия (sst1, sst2, sst3, sst5), что повышает эффективность терапии и позволяет в ряде случаев преодолевать рефрактерность к аналогам соматостатина первого поколения. Клинические исследования фазы II показали, что пасиреотид позволяет контролировать симптомы карциноидного синдрома, такие как диарея и приливы, у 27% больных с НЭО тонкой кишки, резистентных к стандартным дозам аналогов соматостатина первого поколения [10]. Немаловажен и вопрос о переносимости лекарственного лечения.

Отсутствие гематологической и негематологической токсичности в рассмотренном клиническом случае позволило сохранить качество жизни и социальный статус пациентки на протяжении всего периода лечения [6, 7].

Заключение

Ланреотид (Соматулин® Аутожелъ®) хорошо переносится пациентами и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Ланреотид – препарат выбора лекарственной терапии НЭО с наличием клинических проявлений и при их отсутствии [4, 6, 10]. ☺

Литература

1. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей. Ассоциация онкологов России. М., 2014.
2. Gorbunova V., Pshevlotsky E., Panova N. et al. Neuroendocrine tumors in Russia: NET Observational Registry Data. ENETS, 2016.
3. Орлова Р.В., Новик А.В. Современные подходы лекарственного лечения генерализованных форм нейроэндокринных опухолей. Симптоматическая терапия синдромов при нейроэндокринных неоплазиях // Практическая онкология. 2005. Т. 6. № 4. С. 240–246.
4. Антипролиферативная активность аналогов соматостатина при НЭО // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 38. Онкология, гематология и радиология. № 3. С. 14–17.
5. Caplin M.E., Pavel M., Ćwikła J.B. et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 3. P. 224–233.
6. Caplin M.E., Ruzzniewski P.B., Pavel M.E. et al. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: the CLARINET extension study // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. 5S. Abstr. 4107.
7. Хомяков В.М. Применение ланреотида (Соматулина Аутожелъ) у больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014. Т. 2. № 5. С. 71–78.
8. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.
9. Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 28. P. 4656–4663.
10. Хомяков В.М., Вашикмадзе Л.А. Современные подходы к лечению метастазов нейроэндокринных опухолей в печени // Фарматека. 2011. № 17. С. 37–43.

Lanreotide in Therapy of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, Ye.V. Snetkov, T.N. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, M.V. Demchenkova, A.V. Shelekhov

District Oncologic Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

Lanreotide (Somatuline Autogel) used in therapy of disseminated highly and moderately differentiated gastrointestinal neuroendocrine tumors is well tolerated by patients, and contributes to significantly prolonged progression-free and total survival compared to other therapeutic protocols at any stage of treatment. Lanreotide is considered as a drug of choice in medical therapy of neuroendocrine tumors with/without clinical manifestations.

Key words: neuroendocrine tumors, biotherapy, somatostatin analogues, Lanreotide, Somatuline



ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 3 по 5 октября 2016 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов – Двадцать второй объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016 г.** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: просп. Вернадского, д. 84 (ст. м. «Юго-Западная»).

Программа гастронедели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные эксперты.

В рамках гастронедели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих мероприятиях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед гастронеделями **с 30 сентября по 2 октября 2016 г.** состоится Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.



Областной
онкологический
диспансер
(г. Иркутск)

Эффективность ингибитора mTOR эверолимуса при прогрессировании нейроэндокринной опухоли на фоне химиотерапии и применения аналога соматостатина пролонгированного действия

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, А.В. Шевчук, М.В. Демченкова,
Д.А. Богомоллов, И.Д. Климова, Д.Д. Мориков

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, ponomarenkodm@gmail.com

Проанализирован клинический случай применения ингибитора mTOR эверолимуса в терапии метастатической нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Показано, что комбинация эверолимуса и аналогов соматостатина приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Терапия эверолимусом входит в клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, таргетная терапия, ингибитор mTOR, эверолимус, Афинитор

Введение

Термин «нейроэндокринные» означает происхождение из клеток эмбрионального нервного гребня. Кроме классических нейроэндокринных органов (гипоталамус и гипофиз) нейроэндокринные клетки формируют диффузную эндокринную систему, широко представленную в различных органах и тканях, но в большей степени в бронхолегочной системе и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В 1963 г. E. Williams и M. Sandler

предложили первую классификацию нейроэндокринных опухолей на основе эмбриологической принадлежности [1].

Нейроэндокринные новообразования традиционно относились к числу редких. Однако последние три десятилетия отмечается существенный рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями (НЭО) [2]. Иркутская область – не исключение: заболеваемость НЭО в этом регионе возросла с 1,01 на 100 000 населения в 2004 г. до 2,2 в 2014 г.

В процентном отношении преобладают опухоли ЖКТ и бронхолегочной системы [3]. Следует отметить, что в Российской Федерации нет единого регистра по эпидемиологическим данным [4, 5].

Для установления диагноза НЭО обязательно проводится иммуноморфологическое исследование опухоли с минимальным набором антител, включая хромогранин А, синаптофизин, CD56. В морфологическом заключении должны быть отраже-



ны размер опухоли, прорастание слоев стенки полого органа, количество митозов и индекс пролиферации Ki67.

При выборе метода терапии при диссеминированной НЭО в рутинной клинической практике определяющими становятся степень злокачественности (G), функциональная активность опухоли (наличие или отсутствие карциноидного синдрома), распространенность и локализация отдаленных метастазов. В лечении могут использоваться интерфероны, аналоги соматостатина, таргетные препараты, цитостатики и их комбинации. Рассмотрим пример успешного использования эверолимуса в терапии распространенной НЭО поджелудочной железы без функциональной активности, при прогрессировании заболевания на фоне химиотерапии и лечения аналогом соматостатина пролонгированного действия.

Клинический случай

В марте 2011 г. в Областной онкологический диспансер г. Иркутска поступила пациентка 50 лет с подозрением на опухоль брюшинного пространства. При обследовании установлен диагноз злокачественного новообразования хвоста поджелудочной железы. 25 мая 2011 г. больной выполнили левостороннюю резекцию поджелудочной железы, спленэктомию, холецистэктомию. В области хвоста поджелудочной железы определен опухолевый узел 5,5 × 5 см с ростом в стенки кровеносных сосудов и парапанкреатическую клетчатку. В просветах кровеносных сосудов диагностированы опухолевые эмболы. В крае резекции опухоли не выявлено. В двух из пяти лимфатических узлов обнаружены метастазы. При морфологическом исследовании, дополненном иммуногистохимией, выявлена диффузная позитивная экспрессия Vim, SYP, CD56, NSE, фокальная СК AE1/AE3, CGA, антиген про-

лиферативной активности Ki67 с гетерогенной интенсивностью экспрессии до 20% клеток. Установлен диагноз НЭО поджелудочной железы pT3pN1M0G2, IIb стадия, III клиническая группа. С июля 2011 г. пациентке назначена адъювантная химиотерапия препаратом гемцитабин. При контрольном обследовании в декабре 2011 г. компьютерная томография показала множественные метастазы в печени. С января 2012 г. в связи с прогрессированием заболевания на фоне химиотерапии гемцитабином пациентке проводили терапию аналогом соматостатина пролонгированного действия – октреотидом. Однако в ноябре 2012 г. диагностировано прогрессирование метастазов в печени. К терапии добавлен препарат эверолимус 10 мг/сут. На фоне добавления эверолимуса к аналогу соматостатина пролонгированного действия отмечалась стабилизация опухолевого процесса в течение 36 месяцев. При контрольном обследовании в декабре 2015 г., по данным мультиспиральной компьютерной томографии, определено прогрессирование метастазов в печени. Исследование крови на хромогрин А выявило рост показателя. Учитывая преимущественное поражение печени, пациентке предложили проведение процедуры химиоэмболизации.

Обсуждение

Хирургическое лечение является основным при локальных стадиях НЭО, но при диссеминации играет вспомогательную роль. Основным методом противоопухолевой терапии становится лекарственная терапия. При выборе метода лечения ключевую роль играет степень злокачественности опухоли (Grade), а также функциональный статус опухоли. У нашей пациентки в 2011 г. диагностирована опухоль Grade 2. При этом в гистологическом заключении указана пролиферативная активность

Ki67 менее 20%, но отсутствуют указания на митотический индекс. В 2011 г. больной после радикального хирургического лечения назначена адъювантная химиотерапия гемцитабином. Целесообразность такого подхода весьма спорна. У пациентки на фоне продолжавшейся неэффективной химиотерапии в декабре 2011 г. диагностировали прогрессирование опухоли с множественным поражением печени. Метастатическое поражение печени типично для НЭО и может выявляться в 46–90% случаев [6, 7], что существенно ухудшает прогноз заболевания. В такой ситуации, если хирургическое лечение невозможно, целесообразно назначение аналогов соматостатина пролонгированного действия. Аналоги соматостатина, первоначально используемые как эффективное средство для контроля карциноидного синдрома [8], впоследствии продемонстрировали выраженный антипролиферативный эффект [9, 10]. Опубликованные в 2009 г. результаты крупного рандомизированного исследования фазы III PROMID [10] подтвердили эффективность аналогов соматостатина у больных высококодифференцированными метастатическими НЭО ЖКТ. Причем у 73% пациентов имели место метастазы в печени. Применение октреотида снизило риск прогрессирования на 66%, среднее время до прогрессирования увеличилось с 6,0 до 14,3 месяца. Антипролиферативный эффект октреотида не зависел от функционального статуса опухоли и был одинаков для секретирующих и несекретирующих опухолей.

У нашей больной стабилизация после назначения октреотида продлилась 11 месяцев, но при прогрессировании заболевания вновь возник вопрос о смене терапии.

Эффективность эверолимуса, добавленного к аналогам соматостатина, подтверждена в ряде исследований RADIANT



[11, 12], в том числе в крупном двойном слепом исследовании фазы III RADIANT3 [13]. При распространенных НЭО поджелудочной железы эффект в виде частичной регрессии или длительной стабилизации удается получить более чем у 85% больных, медиана продолжительности эффекта при этом достигает 16,4 месяца, что превосходит ре-

зультаты монотерапии аналогами соматостатина.

В рассматриваемом клиническом случае добавление эверолимуса 10 мг/сут к проводимой терапии октреотидом позволило получить трехлетнюю стабилизацию.

Заключение

Развитие таргетной молекулярной терапии позволяет совер-

шенствовать результаты лечения НЭО.

Приведенный клинический пример наглядно демонстрирует возможности комбинированной терапии аналогами соматостатина и эверолимусом при панкреатических НЭО.

В настоящее время терапия эверолимусом входит в клинические рекомендации по лечению НЭО [14]. ☺

Литература

- Williams E.D., Sandler M. The classification of carcinoid tumours // *Lancet*. 1963. Vol. 1. № 7275. P. 238–239.
- Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9. № 1. P. 61–72.
- Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2015 // www.iood.ru.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015.
- Gorbunova V., Pshevlotsky E., Panova N. et al. Neuroendocrine Tumors in Russia: NET Observational Registry Data. ENETS, 2016.
- Frilling A., Sotiropoulos G.C., Li J. et al. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases // *HPB (Oxford)*. 2010. Vol. 12. № 6. P. 361–379.
- Veenendaal L.M., Borel Rinkes I.H., Lips C.J., van Hillegerberg R. Liver metastases of neuroendocrine tumours; early reduction of tumour load to improve life expectancy // *World J. Surg. Oncol*. 2006. Vol. 4. № 35.
- Oberg K., Kvols L., Caplin M. et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system // *Ann. Oncol*. 2004. Vol. 15. № 6. P. 966–973.
- Caplin M.E., Pavel M., Ćwikla J.B. et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study // *Endocr. Relat. Cancer*. 2016. Vol. 23. № 3. P. 191–199.
- Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27. № 28. P. 4656–4663.
- Yao J.C., Phan A.T., Chang D.Z. et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in patients with advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET) // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24. № 18S.
- Pavel M.E., Hainsworth J.D., Baudin E. et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9808. P. 2005–2012.
- Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. № 6. P. 514–523.
- Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Емельянова Г.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // *Злокачественные опухоли*. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 273–278.

Efficacy of mTOR Inhibitor Everolimus During Progression of Neuroendocrine Tumor Treated with Chemotherapy and Extended Release Somatostatin Analogue

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, M.V. Demchenkova, D.A. Bogomolov, I.D. Klimova, D.D. Morikov

District Oncologic Dispensary (Irkutsk)

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

A clinical case of using mTOR inhibitor everolimus in therapy of metastatic neuroendocrine pancreatic cancer was analyzed in the study. It was shown that everolimus combined with somatostatin analogues resulted in substantially increased progression-free and total survival. Therapy with everolimus is included into clinical recommendations for treatment of neuroendocrine tumors.

Key words: neuroendocrine tumor, targeted therapy, mTOR inhibitor, everolimus, Afinitor

IV МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ



Междисциплинарный подход
к патологии органов головы и шеи.
Консенсус решений

25-27 МАЯ 2016, МОСКВА
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Онкология
- Нейрохирургия
- Офтальмология
- Реконструктивная и пластическая хирургия
- Челюстно-лицевая хирургия
- Стоматология
- Комбинированное лечение опухолей головы и шеи
- Дерматология
- Эндокринология
- Оториноларингология
- Лучевая диагностика
- Общие вопросы
- Радиотерапия
- Сопроводительная терапия
- Регенеративная медицина
- Морфология
- Анестезиология
- Нутрициология
- Конференция Общества помощи пациентам с опухолями головы и шеи

ОРГАНИЗАТОР



СООРГАНИЗАТОРЫ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Координатор Эльвира Агаларова
eagalарova@ctogroup.ru
+7 (495) 960-21-90 доб.139

WWW.HEADANDNECK2016.RU



Областной
онкологический
диспансер
(г. Иркутск)

Применение парентеральной формы препарата Темодал® (темозолomid) в терапии глиобластом

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Е.В. Снетков, Т.Н. Юкальчук,
А.В. Шевчук, М.В. Демченкова, А.В. Шелехов

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, duyu558@mail.ru

В статье на конкретном примере рассмотрена эффективность темозоломида, назначенного на раннем этапе диагностики глиобластомы. Показано, что химиолучевая терапия с использованием темозоломида и последующая монокимиотерапия парентеральным Темодалом (темозолomid) хорошо переносятся, способствуют значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими схемами терапии и являются золотым стандартом первой линии терапии у пациентов с глиобластомой.

Ключевые слова: глиобластома, злокачественные глиомы, химиолучевое лечение, химиотерапия, темозоломид

Введение

Злокачественные глиомы составляют 50–60% всех первичных опухолей центральной нервной системы. Прогноз их лечения неблагоприятный, а качество жизни больных снижается вследствие тяжелых неврологи-

ческих нарушений и осложнений на фоне применяемой терапии. Алгоритм лечения предусматривает хирургическую резекцию с последующей лучевой терапией и химиотерапией [1]. При глиальных опухолях используются противоопухолевые препараты:

темозолomid, нитрозопроизводные (ломустин, нимустин, кармустин, фотемустин), винкристин, прокарбазин, комбинация «ломустин + прокарбазин + винкристин», производные платины (цисплатин, карбоплатин), этопозид, бевацизумаб (в монотерапии или в комбинации с иринотеканом). Наиболее эффективным препаратом в лечении злокачественных глиом признан темозоломид [2].

Темозоломид – алкилирующий препарат, механизм действия которого состоит в присоединении метильной группы к ДНК, что приводит к нарушению структуры последней и гибели клетки [3]. Пероральный темозоломид обладает 100%-ной биодоступностью, а также быстрой и полной всасываемостью в кишечнике.

Необходимо отметить, что препарат включен в стандарты лечения злокачественных глиом



в России и доступен для пациентов. При лечении злокачественных глиом темозоломид назначают в дозе 150–200 мг/м² в течение пяти суток каждые 28 дней [4]. Длительный прием темозоломида – в течение всего курса радиотерапии приводит к истощению метилгуаниновой метилтрансферазы (МГМТ) – фермента, обеспечивающего клеточную репарацию ДНК и влияющего на прогноз эффективности химиотерапии, даже в отсутствие метилирования МГМТ, что дает надежду на успех лечения [5, 6]. На сегодняшний день стандартом лечения пациентов с глиобластомой в качестве первой линии после удаления или биопсии (после гистологической верификации опухоли) считается проведение комбинированной химиолучевой терапии с использованием темозоломида (его ежедневный прием во время лучевой терапии с последующими поддерживающими курсами химиотерапии данным препаратом) [2]. Добавление темозоломида к лучевой терапии на самых ранних этапах лечения глиобластомой обеспечивает статистически значимое увеличение общей выживаемости и увеличение времени до прогрессирования [3]. Результаты клинических исследований показали, что все больные, получавшие темозоломид в обеих лекарственных формах, отмечали лучшую переносимость внутривенной инфузии по сравнению с пероральным приемом капсул. Наличие двух лекарственных форм расширяет возможности применения темозоломида при злокачественных глиомах, позволяет проводить лечение с наименьшей токсичностью и обеспечивать наиболее высокое качество жизни пациентов в процессе лечения [4].

Клинический случай 1

Женщина, 40 лет. Заболела остро в июле 2015 г., имел место приступ с потерей сознания. Пациентка была доставлена в клинику бригадой скорой помощи.

При выполнении компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлена опухоль головки хвостатого ядра с поражением мозолистого тела и паравентрикулярных отделов лобной доли справа. 13 июля выполнена операция – удаление новообразований больших полушарий головного мозга с применением нейрохирургической техники под контролем навигации. Гистологически – глиобластома G4. После операции отмечался небольшой неврологический дефицит, обусловленный онемением в левой верхней конечности. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, проведенной 30 июля, показали наличие опухоли правой височно-лобной области с распространением на базальные ядра мозга справа и передние отделы корпуса мозолистого тела, послеоперационной порэнцефалической кисты правой височно-лобной области. Назначены химиолучевая терапия, затем шесть курсов монокимиотерапии темозоломидом. С учетом наличия в послеоперационном периоде периодических головокружений, тошноты и рвоты после приема пищи выбрана парентеральная форма препарата Темодал®. Лучевая терапия начиналась через 25 дней после операции. 3D-планирование выполнялось на планирующей системе Амфора 2.13 с использованием КТ-топометрии и совмещения данных МРТ-сканирования режима T1 для визуализации остаточной опухоли. Облучению (доза 30 Гр) подвергался весь объем головного мозга, затем уменьшенными полями – остаточная опухоль с краем безопасности 1–2 см (суммарная доза до 60 Гр). Лечение проводилось в режиме стандартного фракционирования на гамма-терапевтическом аппарате АГАТ-Р1. Одновременно с лучевой терапией (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр) пациентка получала темозоломид в дозе 75 мг/м² ежедневно внутривенно в течение 42 дней. Во время ле-

чения еженедельно проводилось исследование крови с подсчетом числа клеток. Гематологической токсичности на протяжении всего периода химиолучевой терапии не зарегистрировано. Снижения дозы и временной отмены препарата не потребовалось. Спустя четыре недели по завершении комбинированной терапии выполнено шесть курсов монокимиотерапии темозоломидом. Во время первого курса препарат назначали в дозе 150 мг/м² внутривенно в течение пяти дней с последующим 23-дневным перерывом. С учетом того что на первом цикле гематологической и негематологической токсичности не зафиксировано, на втором курсе доза увеличена до 200 мг/м² внутривенно. В такой же суточной дозе препарат назначали и в последующих циклах. В каждом цикле пациентка принимала препарат в течение пяти дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. На фоне лечения неврологического дефицита не отмечалось. Контрольная МРТ головного мозга показала значительное уменьшение размера зоны патологического накопления контраста и зоны перифокального отека (рис. 1). Ситуация на март 2016 г.: пациентка жива, продолжает работать и вести активный образ жизни, неврологическая симптоматика полностью купирована. Гематологической и негематологической токсичности на протяжении всего периода лечения не зафиксировано. Планируется продолжить монокимиотерапию парентеральной формой темозоломида до прогрессирования заболевания с оценкой эффекта (МРТ головного мозга) каждые три месяца.

Клинический случай 2

Мужчина, 39 лет. Заболел остро, в конце марта 2015 г. появились выраженные головные боли, слабость в правых конечностях, замедленная речь. Бригадой скорой медицинской помощи пациент был доставлен в клинику. При

Онкология

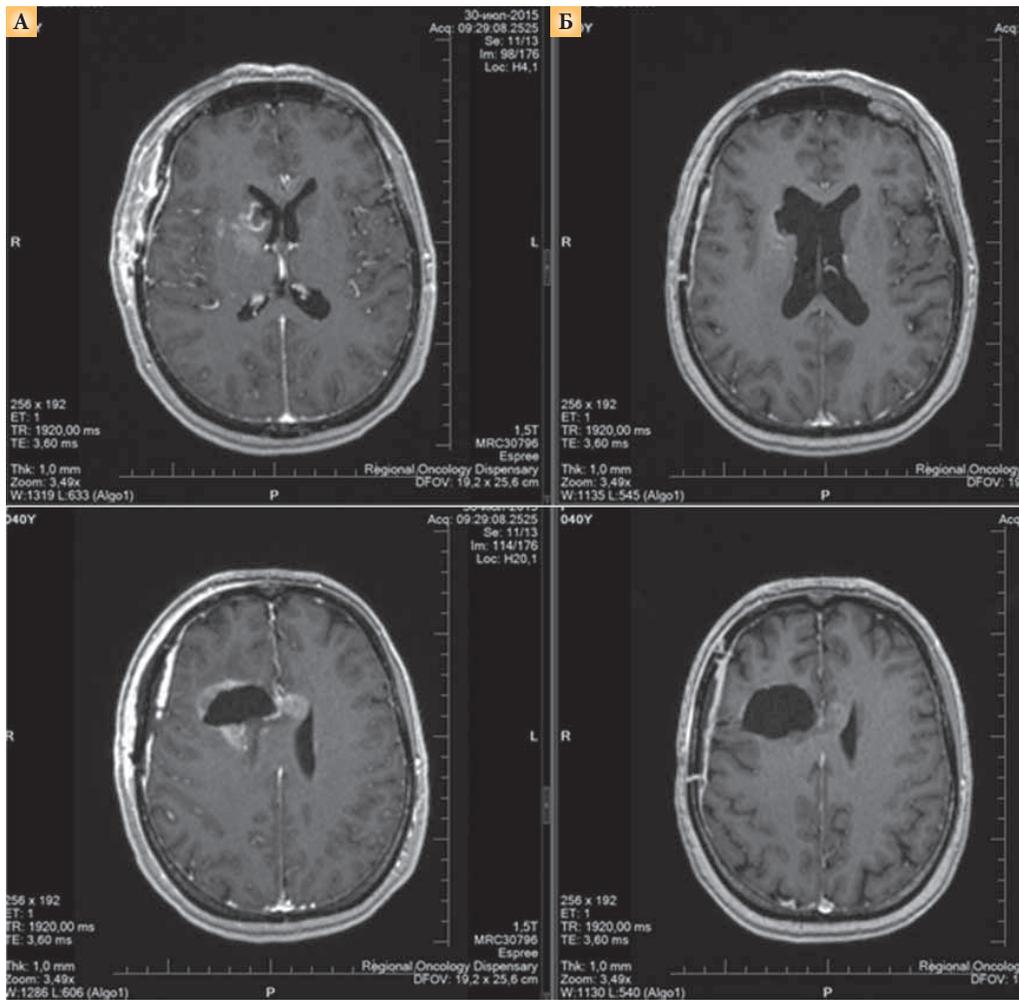


Рис. 1. Результаты МРТ: эффективность химиолучевой терапии у пациентки с глиобластомой (А – после операции, Б – после лучевой терапии и шести курсов монокимиотерапии)

выполнении КТ головного мозга выявлено объемное образование левой лобной доли головного мозга. 13 апреля проведена операция – микрохирургическое удаление опухоли левой лобной доли, островка с применением интраоперационной навигации. Гистологически – глиобластома G4. После операции наблюдался неврологический дефицит в виде правостороннего гемипареза и нарушения речи. Контрольная МРТ головного мозга, проведенная 28 апреля, показала состояние после субтотального удаления опухоли лобно-теменной области головного мозга слева, латеральную дислокацию срединных структур вправо. Лучевая терапия начата через 28 дней

после операции. 3D-планирование выполнено на планирующей системе Амфора 2.13 с использованием КТ-топометрии и совмещения данных МРТ-сканирования режима T1 для визуализации остаточной опухоли. Облучению (доза до 30 Гр) подвергался весь объем головного мозга, затем уменьшенными полями – остаточная опухоль с краем безопасности 1–2 см (суммарная доза до 60 Гр). Лечение проводилось в режиме стандартного фракционирования на гамма-терапевтическом аппарате АГАТ-Р1. Одновременно с лучевой терапией (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр) пациент получал Темодал® (темозоломид) в дозе 75 мг/м² ежедневно внутривенно в течение

42 дней. Во время лечения еженедельно проводилось исследование крови с подсчетом числа клеток. Гематологической токсичности на протяжении всего периода химиолучевой терапии не зафиксировано. Снижения дозы и временной отмены препарата не потребовалось. Спустя четыре недели по окончании комбинированной терапии проведено шесть курсов монокимиотерапии темозоломидом. Во время первого курса препарат назначали в дозе 150 мг/м² внутривенно в течение пяти дней с последующим 23-дневным перерывом. С учетом того что на первом цикле гематологической и негематологической токсичности не наблюдалось, во время второго курса дозу увеличили до 200 мг/м² внутривенно. В такой же суточной дозе препарат назначали и на последующих циклах. В каждом цикле пациент принимал препарат в течение пяти дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. На фоне лечения наблюдались клинически выраженная положительная динамика, уменьшение неврологического дефицита. Контрольная МРТ головного мозга продемонстрировала значительное уменьшение размера зоны патологического накопления контраста и зоны перифокального отека (рис. 2).

Ситуация на март 2016 г.: пациент жив, не работает, но выполняет всю работу по дому, полностью себя обслуживает, сохраняется незначительное нарушение речи. Гематологической и негематологической токсичности на протяжении всего лечения не зарегистрировано. Планируется продолжить монокимиотерапию парентеральной формой темозоломида до прогрессирования заболевания с оценкой эффекта (МРТ головного мозга) каждые три месяца.

Обсуждение

Рассмотренные клинические случаи иллюстрируют потенциальный благоприятный эффект



темозоломида, назначенного на ранних этапах диагностики глиобластомы совместно с лучевой терапией, а также в виде адъювантной монокимиотерапии. Оба пациента продолжают получать парентеральную форму темозоломида с отмечающейся частичной ремиссией.

Данная схема лечения позволяет не только увеличить медиану общей выживаемости, но также значительно продлить время до прогрессирования и сохранить качество жизни и социальный статус больных.

Низкая токсичность препарата Темодал® (темозоломид) при внутривенном введении позволяет рекомендовать проведение инфузий в условиях дневного стационара или амбулаторно. При адъювантной химиотерапии риск нежелательных негематологических эффектов выше, в связи с чем расширяются показания к внутривенному введению темозоломида: нарушение глотания, трудности при проглатывании капсул, тяжелая тошнота и рвота при предшествующем приеме капсул, хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта. Таким образом, наличие двух лекарственных форм расширяет возможности применения темозоломида при злокачественных глиомах [4].

При выборе и проведении терапии глиобластом с дифференцировкой G4 следует учитывать, что заболевание неизлечимо. Медиана выживаемости, как правило, менее года с момента постановки диагноза. Даже в самых благоприятных ситуациях большинство пациентов умирают в течение двух лет. Именно поэтому основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных (одно- и двухлетняя выживаемость), улучшение качества жизни (компенсация неврологического дефицита, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) и качества жизни пациентов [7].

В настоящее время использование лучевой терапии совместно с темозоломидом признано стандартом лечения мультиформной глиобластомы в большинстве стран, в том числе в России. Химиотерапию при глиобластоме предпочтительно начинать совместно с лучевой терапией.

На фоне лучевой терапии и применения темозоломида (75 мг/м² ежедневно в течение всего курса лучевой терапии, а затем 150–200 мг/м² в течение пяти суток каждые 28 дней) наблюдалось повышение двухлетней выживаемости при глиобластомах до 27,2%, трехлетней – до 16,7%, четырехлетней – до 13% (при проведении лучевой терапии без темозоломида – 11,2, 3,7 и 3,2% соответственно) [2, 7].

Возможность молекулярной диагностики глиальных опухолей позволяет прогнозировать успех химиотерапии. Пациенты со злокачественными глиомами, у которых отмечается метилирование промотора MGMT, лучше отвечают на терапию темозоломидом. Пациенты с глиобластомой, получавшие терапию темозоломидом на фоне лучевой терапии, при наличии метилированного промотора MGMT имели общую выживаемость 21,7 месяца, а в его отсутствие – только 15,3 месяца. При хромосомном анализе оценка потери гетерозиготности 1p/19q (1p/19q loss) в олигодендроглиальных опухолях предопределяет успех химиотерапии по схеме «ломустин + прокарбазин + винкристин».

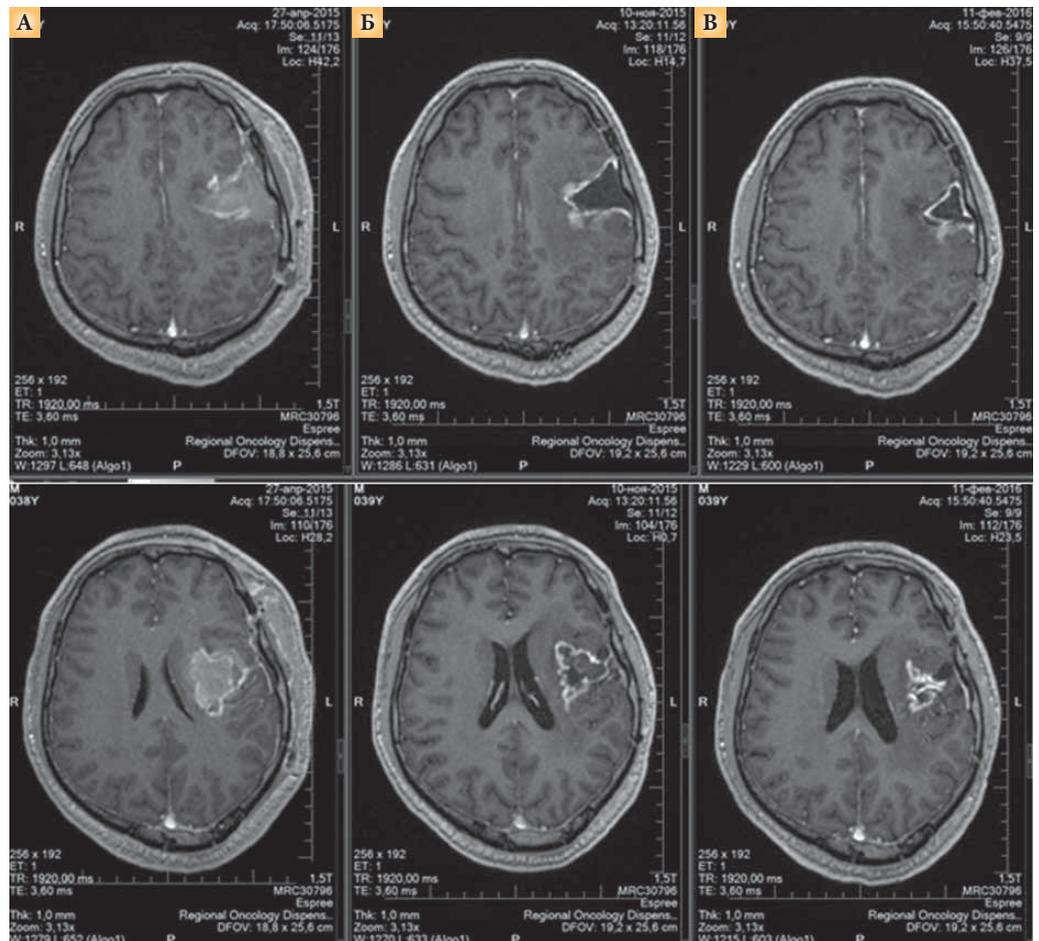


Рис. 2. Результаты МРТ: эффективность химиолучевой терапии у пациента с глиобластомой (А – после операции, Б – после лучевой терапии и монокимиотерапии темозоломидом, В – после шести курсов монокимиотерапии)



тин». Однако результаты ряда работ показывают, что потеря гетерозиготности 1p/19q является показателем меньшей агрессивности опухоли. В лаборатории нашего центра сегодня это становится рутинным исследованием с умеренной стоимостью. Изучается определение корреляции генетических aberrаций в опухолевой ткани и в плазме крови, что позволяет определять тактику лечения и прогноз заболевания на этапе дооперационного обследования [3, 5, 6].

Следующим этапом в развитии лекарственного лечения онкологических заболеваний центральной нервной системы скорее всего станет использование комбинаций современных схем с таргетной терапией. Если предварительные данные проводи-

мых исследований подтвердятся, можно будет говорить о том, что выживаемость больных в недалеком будущем увеличится до 25 месяцев при комбинации лучевой терапии с темозоломидом и бевацизумабом. Дальнейшее понимание патогенеза глиальных опухолей поможет разделить их на несколько нозоформ с разным патогенезом, но с общими клиническими и морфологическими проявлениями. Более четкое представление о механизмах развития опухоли будет способствовать целенаправленному и точному использованию таргетных препаратов [8, 9].

Немаловажен и вопрос переносимости химиотерапевтического лечения: в рассмотренных клинических случаях в отсутствие гематологической и негематоло-

гической токсичности удалось сохранить качество жизни и социальный статус пациентов на протяжении всего периода лечения [7, 8].

Заключение

Химиолучевая терапия с темозоломидом и последующая монокимиотерапия парентеральным препаратом Темодал® (темозоломид) хорошо переносятся и приводят к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими схемами лечения. Подобная схема является золотым стандартом первой линии терапии пациентов с глиобластомой и служит основой для разработки новых высокоэффективных режимов лечения [2, 7–9]. ☺

Литература

1. Радулеску Г.Г. Темодал – новый противоопухолевый препарат для лечения злокачественных глиом // Онкология. 2002. № 3.
2. Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В., Анисеева О.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 55–79.
3. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 10. P. 987–996.
4. Насхлеташвили Д.Р., Шарабура Т.М. Опыт применения новой лекарственной формы препарата темозоломид: расширяя возможности лечения // Фарматека. 2013. № 8 (261). С. 66–70.
5. Кузнецов В.В. Олигонуклеотидные ингибиторы ДНК-метилтрансферазы 1 человека и их влияние на aberrантное гиперметилование ДНК в раковых клетках: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Кольцово, 2015.
6. Gerson S.L. Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 9. P. 2388–2399.
7. Смолин А.В., Конев А.В., Кобяков Г.Л. и др. Химиолучевая терапия мультиформной глиобластомы головного мозга // Фарматека. 2011. № 7. С. 41–49.
8. Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M. et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment // Genes Dev. 2007. Vol. 21. № 21. P. 2683–2710.
9. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y. et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 28. P. 4733–4740.

Use of Parenteral Temodal® (Temozolomide) in Therapy of Glioblastoma

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, Ye.V. Snetkov, T.N. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, M.V. Demchenkova, A.V. Shelekhov

District Oncology Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

Here we describe a case evaluating efficacy of temozolomide applied at early stage of diagnosing glioblastoma. It was shown that chemo-radiation therapy together with temozolomide and subsequent monochemotherapy with parenteral Temodal (temozolomide) were well tolerated, contributed to significantly increased progression-free survival rate and total survival compared to other therapeutic regimens, and considered as a golden standard of the first-line therapy in patients with glioblastoma.

Key words: glioblastoma, malignant glioma, chemo-radiation therapy, chemotherapy, temozolomide



При поддержке
Правительства Москвы

**ДЕПАРТАМЕНТА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ**

Московское
научное общество
анестезиологов
и реаниматологов

**Конгресс-
оператор:**

KST
interforum

ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57
телефон/факс:
+7 (495) 722-64-20,
+7 (495) 518-26-70
электронная почта:
mail@interforum.pro

МОСКВА  19–20 МАЯ 2016 ГОДА

I МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

«Междисциплинарный подход
в анестезиологии и реаниматологии»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- 1 Отчет главного внештатного специалиста Департамента здравоохранения города Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко.
- 2 Создание службы боли в многопрофильных НПО.
- 3 Роль анестезиолога и реаниматолога:
 - в акушерстве и гинекологии
 - при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях
 - при тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме
 - у детей и взрослых
 - у больных пожилого и старческого возраста
- 4 Предоперационная терапия боли
- 5 Стандарты и медицинские услуги в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложной медицине
- 6 Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование

Председатель:

Хрипун Алексей Иванович

*Руководитель Департамента
здравоохранения города Москвы*

Сопредседатель:

Проценко Денис Николаевич

*Главный внештатный специалист
Департамента здравоохранения города
Москвы по анестезиологии и реаниматологии*

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Конгресс-центр ЦМТ

(г. Москва, Краснопресненская наб., д.12, подъезд №4, ст. м. «Улица 1905 года»).

www.ar-mos.com

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

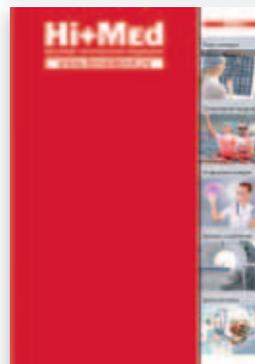


Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология
 - Эндокринология
 - VetPharma



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения

Антиэметический режим, включающий ЭМЕНД® и ЭМЕНД® В/В, предотвратит тошноту и рвоту, вызванную противоопухолевыми препаратами*

ЭМЕНД® и ЭМЕНД® В/В как первая линия антиэметической терапии рекомендуется международными¹⁻³ и российскими^{4,5} профессиональными сообществами по онкологии.

ЭМЕНД® В/В, введенный однократно, или трехдневный прием капсул препарата ЭМЕНД® одинаково эффективно предотвращают развитие тошноты и рвоты в течение 5 полных дней.⁶⁻⁹

*Эменд® и Эменд® В/В применяются в комбинации с антагонистами 5-НТ3-рецепторов и кортикостероидами для предупреждения тошноты и рвоты, вызванной высокоэметогенной и умеренноэметогенной химиотерапией.^{10,11}

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата ЭМЕНД® в/в в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-002076

Торговое название: ЭМЕНД® в/в

МНН: фосапрепитант.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (150 мг).

Противопоказания: гиперчувствительность к фосапрепитанту, апрепитанту, полисорбату-80 или любому другому из компонентов препарата; препарат не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); беременность; детский возраст.

С осторожностью: ввиду того, что фосапрепитант быстро метаболизируется в апрепитант (является слабым или умеренным ингибитором изофермента CYP3A4), его следует с осторожностью применять у пациентов, одновременно получающих варфарин и лекарственные препараты, метаболизм которых происходит главным образом через CYP3A4.

Побочное действие: ввиду того, что фосапрепитант метаболизируется до апрепитанта, при назначении препарата возможны те же нежелательные явления, что и для апрепитанта. Наиболее часто: при высокоэметогенной химиотерапии — икота (4,6%), слабость/утомляемость (2,9%), повышение АЛТ (2,8%), запор (2,2%), головная боль (2,2%) и анорексия (2,0%); при умеренноэметогенной химиотерапии — повышенная утомляемость (2,5%). Дополнительные, клинически значимые, связанные с применением фосапрепитанта в дозе 150 мг, побочные явления: общие расстройства и нарушения в месте введения. Нечасто: эритема, зуд, боль, тромбозы в месте введения. Со стороны иммунной системы реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции. Были получены сообщения об аллергических реакциях немедленного типа, таких как покраснение, эритема и диспноэ, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта, в таких случаях не рекомендовано вводить фосапрепитант повторно.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата ЭМЕНД® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛС-000587-050412

Торговое название: ЭМЕНД®

МНН: апрепитант (aprepitant). **Лекарственная форма:** капсулы 80 мг и 125 мг.

Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью); одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом; повышенная чувствительность к апрепитанту или другим компонентам препарата.

С осторожностью: препарат Эменд® следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно получающих варфарин и лекарственные препараты, метаболизм которых происходит главным образом через CYP3A4. Одновременное назначение препарата Эменд® с варфарином может привести к клинически значимому снижению международного нормализованного отношения (МНО). Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться в период приема и в течение 28 дней после окончания приема препарата Эменд®. Во время лечения препаратом Эменд® и в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата Эменд® следует использовать альтернативные и резервные методы контрацепции.

Побочное действие. Наиболее часто: при высокоэметогенной химиотерапии — икота (4,6%), слабость/утомляемость (2,9%), повышение АЛТ (2,8%), запор (2,2%), головная боль (2,2%) и анорексия (2,0%); при умеренноэметогенной химиотерапии — повышенная утомляемость (2,5%).

1. Basch E et al. J Clin Oncol. 2011;29(31): 4189–4198. 2. NCCN: Antiemesis – V.1.2014 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf от 15.11.2014. 3. Roila F et al. An Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): 232–43. 4. Поддубная И. В. и соавт. Современная онкология. Дополнения и обновления 2014: 97–101. 5. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)/ под редакцией: В. М. Моисеенко.-М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2013.–384 с. Глава с.302–318. 6. Warr DG et al. Eur J Cancer. 2005;41:1278–1285. 7. Warr DG et al. J Clin Oncol 2005;23:2822–30. 8. Rapoport BL et al. Support Care Cancer 2010;18:423–31. 9. Grunberg SM et al. J Clin Oncol 2011; 29:1495–1501. 10. Инструкция препарата Эменд®. 11. Инструкция препарата Эменд® В/В.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ «Павловский».
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94
www.msd.ru
ONCO-1126073-0008 03 2015

ЭМЕНД®
(апрепитант, MSD)

ЭМЕНД® В/В
(фосапрепитант, MSD)

Профилактика с самого начала

Для женщин в постменопаузе, больных эстроген-позитивным распространенным раком молочной железы (ЭР + РМЖ), резистентным к эндокринной терапии

Выход есть

АФИНИТОР® в комбинации с ингибитором ароматазы более чем в два раза увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с эндокринной терапией¹

Зверолимус входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов²

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ АФИНИТОР®/AFINITOR®

Зверолимус, Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. Таблетки диспергируемые 2 мг, 3 мг, 5 мг. Регистрационный номер: ЛП-001690, ЛСР-002260/10, ЛП-002288. **ПОКАЗАНИЯ.** Таблетки. Распространенный или метастатический почечно-почечный рак при неэффективности антигормональной терапии. Распространенные или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы. Гормональноиндуцированный распространенный рак молочной железы у пациентки в постменопаузе, в комбинации с ингибитором ароматазы, после предшествующей эндокринной терапии. Ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства, Субependимальные гигантсколеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Таблетки. Повышенная чувствительность к зверолимусу, другим производным раламидина или любому из вспомогательных компонентов. Нарушение функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью у пациенток с СЭТА в возрасте от 3-х до 18 лет и класса С при той же патологии у пациентов старше 18 лет. Беременность и период кормления грудью. Возраст до 3-х лет (субependимальные гигантсколеточные астроцитомы) до 18 лет (по остальным показаниям). Следует избегать одновременного применения зверолимуса с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или индукторами Р-гликопротеина (Р-ПТ-насоса). Не рекомендуется одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 или Р-ПТ. **Диспергируемые таблетки.** Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 1 года не установлена, в связи с чем применение препарата у данной категории пациентов не рекомендовано. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Распространенный или метастатический почечно-почечный рак при неэффективности антигормональной терапии: распространенные или метастатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормональноиндуцированный распространенный рак молочной железы (РМЖ), ангиомиолипома (АМИЛ) почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациенток с туберозным склерозом (ТС). Препарат Афинитор®, таблетки, принимают по 10 мг один раз в сутки ежедневно. Субependимальные гигантсколеточные астроцитомы (СГА), ассоциированные с туберозным склерозом: выполнение хирургической резекции опухоли. Рекомендуемая начальная доза зависит от площади поверхности тела пациента (ППТ). Рекомендуемая начальная доза препарата Афинитор® для лечения пациенток с СЭТА составляет 4,5 мг/м², округленная до ближайшей дозировки диспергируемых таблеток или таблеток препарата Афинитор®. Концентрация зверолимуса в крови следует оценивать приблизительно через 2 недели после начала лечения, изменения дозы или в случае одновременного применения после добавления к терапии умеренных ингибиторов изофермента СYP3A4 или ингибиторов Р-ПТ, а также в случае изменения степени тяжести нарушения функции печени. Минимальная терапевтическая концентрация препарата в крови должна находиться в диапазоне 5-15 нг/мл. Препарат Афинитор® следует принимать внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира. Препарат Афинитор® в форме диспергируемых таблеток предназначен для приготовления суспензии, не следует проглатывать таблетки целиком, разжевывать или измельчать. Необходим перерыв в приеме препарата с/без коррекции дозы зверолимуса при одновременном приеме с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-ПТ-насоса), а также мощными индукторами СYP3A4, вследствие возможности развития побочных эффектов (нейнфекционного пневмонита, стоматита, невропатологической токсичности). Нарушение функции печени у пациенток с почечно-почечным раком, НЭО, РМЖ, АМИЛ почки, ассоциированной с ТС, у пациенток с нарушенной функцией печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 7,5 мг в день. У пациенток с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза – 5 мг в день; при плохой переносимости препарата возможно снижение дозы до 2,5 мг в день. У пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован. В случаях, когда возможная польза превышает риск, возможен прием зверолимуса в максимальной дозе 2,5 мг в день. Нарушение функции печени у пациенток с СЭТА при в возрасте от 3 до 18 лет: препарат противопоказан. Нарушение функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью): 75% от дозы рассчитанной по площади поверхности тела (округленно до ближайшей дозировки). Нарушение функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью): 25% от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела (округленно до ближайшей дозировки). Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью): противопоказано. В случае изменения степени тяжести нарушения функции печени необходимо провести коррекцию дозы препарата Афинитор®, **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. Нейнфекционный пневмонит.** При применении препарата Афинитор® отмечались случаи развития нейнфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких) иногда тяжелого течения, редко со смертельным исходом. Нейнфекционный пневмонит следует заподозрить при развитии несипельных проявлений (гипоксия, плеврогенный выпот, кашель или одышка) и при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухольной и других причин таких проявлений. При проведении дифференциальной диагностики нейнфекционного пневмонита следует исключить пневмоцистную пневмонию. В зависимости от выраженности симптомов пневмонита может потребоваться временная приостановка или прекращение терапии препаратом Афинитор®. Для купирования симптомов возможно применение глюкокортикоидов. У пациенток, получающих с целью лечения нейнфекционного пневмонита глюкокортикоидные препараты, следует рассмотреть возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии. Лечение препаратом может быть возобновлено в дозе на 50% ниже исходной. Инфекция. Так как Афинитор® обладает иммуносупрессивной активностью на фоне приема возможно возникновение местных или системных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций (в т.ч. пневмонии, легочной абсцесса, реактивации герпеса В, пневмоцистной пневмонии) в некоторых случаях тяжелого течения, иногда со смертельным исходом. Пациентам с инфекциями перед назначением препарата Афинитор® следует проявлять надлежащее лечение. Следует проявлять осторожность к возникновению симптомов инфекции на фоне приема препарата Афинитор®. При установлении диагноза глубокого микоза необходимо прервать лечение препаратом Афинитор® и назначить соответствующее лечение. При одновременном применении глюкокортикоидных препаратов и других иммуносупрессантов следует рассмотреть возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии. **Реакции гиперчувствительности.** Возможно развитие реакций гиперчувствительности к зверолимусу. Ангионевротический отек у пациенток, получающих одновременную терапию ингибиторами АПФ может возрастать риск развития ангионевротического отека (отека слизистой оболочки дыхательных путей или языка с/без нарушения проводимости дыхательных путей). Использование слизистой оболочки ротовой полости. При появлении воспаления и изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, стоматита рекомендуют местную терапию, однако следует избегать применения средств для полоскания полости рта, содержащих спирт, перекись водорода, йод и производные хлора. Также может потребоваться изменение дозы препарата Афинитор®, временная приостановка или прекращение терапии. Возобновление терапии препаратом Афинитор® возможно в прежней или сниженной дозе. Нарушение функции почек. Отмечались случаи развития (включая острую почечную недостаточность) почечной недостаточности (некоторые с фатальным исходом) на фоне лечения препаратом Афинитор®. До начала и в процессе терапии необходим периодический контроль показателей функции почек, в особенности у пациенток с наличием факторов риска развития нарушения функции почек. **Лабораторные и инструментальные исследования.** До начала и в процессе терапии необходимо периодически контролировать функцию почек, концентрации глюкозы, концентрацию холестерина и триглицеридов, содержание форменных элементов крови. **Вакцинация.** Следует избегать применения живых вакцин в тесном контакте с лицами, вакцинированными живыми вакцинами. В случае применения препарата Афинитор® у пациенток младше 18 лет следует провести все рекомендованные местные calendario прививок противорубельных заболеваний. **Беременность.** Женщинам детородного возраста необходимо применять высокоэффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Афинитор® и как минимум в течение 8 недель после завершения терапии. Мужчинам не следует предпринимать попыток зачатия ребенка в связи с приемом препарата Афинитор®. Терапия препаратом Афинитор® может отрицательно сказаться на фертильности мужчин и женщин. У женщин на фоне применения препарата Афинитор® отмечались случаи нарушения менструального цикла, вторичной amenorei и дисбаланса гипофизарно-гипоталамического гормона (ПГ) / дофаминостимулирующего гормона (ФГ) в плазме крови. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ.** Противопоказано одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 или ингибиторами Р-ПТ (в т.ч. кетоназолом, итраконазолом, ритонавиром, телитромиксом). Следует с осторожностью применять препарат одновременно с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 или ингибиторами Р-ПТ (в т.ч. эритромицином, верапамилом, дилтиаземом, флуконазолом, циклоспорином, ампренавиром, фосампреном, алеприлатом), при одновременном применении с данными препаратами требуется снижение дозы препарата Афинитор®. Противопоказано одновременное применение с сильными индукторами изофермента СYP3A4 или ингибиторами Р-ПТ (в т.ч. рифампином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, феноксибутином, фенэфедрином, ниваритолом, дексаметазоном, преднизолоном, преднизолонем, со зверолимусом продлевающим период применения препарата Афинитор®) одновременно с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или индукторами Р-ПТ дозу препарата следует увеличить. Следует избегать одновременного применения зверолимуса с граирифеном, граирифеновым сульфатом, подками карамболом (тропической звездой), гарнином альпидином и другими продуктами, влияющими на активность системы Р450 и Р-ПТ. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Афинитор® и субстратов СYP3A4 для перорального применения с узким терапевтическим индексом. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** При раке почки, НЭО, РМЖ. Очень часто (≥10%): инфекции, анемия, снижение аппетита, повышение концентрации глюкозы, гиперхолестеринемия, изменение вкусовых ощущений, головная боль, пневмонит, носовое кровотечение, кашель, стоматит, диарея, тошнота, кожная сыпь, сухость кожи, зуд, повышенная утомляемость, периферические отеки, астения, снижение массы тела. Часто (≥1 до <10%): тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипотосиферидемия, гипонатриемия, сахарный диабет, гипонатриемия, депрессия, повышение АД, гипонатриемия, хансинг, носовые кровотечения, лихорадка, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль в костной ткани, метеоризм, запор, гастрит, кожная сыпь, анемический дерматит, сухость кожи, протенирия, маточные кровотечения, влажные кровотечения, опосомария, киста яичника, утомляемость, повышение температуры тела, раздражительность, агрессивность, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение концентрации ЛГ в плазме крови. Нечасто (<1%): вирусный бронхит, реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек, повышение концентрации ФГ в плазме крови. Отмечались изменения гематологических показателей и показателей биохимического анализа крови. В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде при применении препарата отмечались случаи обострения вирусного гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Обострение инфекции является ожидаемым явлением в периоды иммуносупрессии. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Таблетки диспергируемые по 2, 3 и 5 мг. По 10 таблеток в блистер по 10/АМ/ПБХ. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Таблетки по 2,5 мг. По 10 таблеток в блистер. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Таблетки по 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в блистер. По 3, 5 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Новартис Фарма АГ, Швейцария.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Афинитор®, Рег. № ЛП-001690 от 03.05.2012, ЛСР-002260/10 от 18.03.2010, ЛП-002288 от 28.10.2013. 2. Распоряжение Правительства РФ от 07.12.2011 № 2199-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год». <http://www.minzdravsoс.ru/docs/government/72>. Распоряжение Правительства РФ от 30.07.2012 № 1378-р.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий



ООО «Новартис Фарма»
125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
тел. 8-495-967-1270, факс 8-495-967-68-91, www.novartis.ru

