

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

онкология, гематология  
и радиология №3, 2017

№

37

Поддерживающая  
терапия как точка  
опоры в лечении  
онкологических  
больных

16

Распространенный  
рак молочной железы:  
прошлое и настоящее  
гормональной  
терапии

26

Российский опыт  
применения препарата  
на основе  
радия хлорида

34



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

Откладываете операцию  
из-за истощения больного?

Пациенты проводят много времени  
в стационаре из-за послеоперационных  
осложнений?

Прерываете курс лекарственной  
или лучевой терапии?



Частота нутритивной недостаточности  
составляет от 40% до 80%<sup>1</sup>

- ▶ У 40% пациентов с онкологическими заболеваниями нутритивная недостаточность не позволяет провести адекватное лечение, а у каждого 5 пациента может служить причиной смерти.<sup>2</sup>

Проблема нутритивной недостаточности  
связана с нарушением метаболизма

- ▶ В норме процессы синтеза и распада веществ в организме уравновешены. У пациентов с онкологическими заболеваниями происходит дисбаланс в сторону увеличения катаболизма, то есть распада необходимых питательных веществ и соответственно распада тканей, нарушения функций жизненно важных органов. Поэтому из-за недостатка белка в организме нарушаются транспорт препаратов, их метаболизм, а значит, снижается эффективность и повышается токсичность.<sup>3</sup>

Нутридринк Компакт Протеин содержит  
18 г белка в 125 мл, что обеспечивает  
пациенту 20% суточной нормы белка\*

- ▶ 82% пациентов, применяющих нутритивную поддержку во время химиолучевой терапии, было проведено лечение без перерывов.<sup>4</sup>
- ▶ 26% больных, получающих энтеральное питание Нутриция, отказались от обезболивающей терапии.<sup>5</sup>
- ▶ Нутритивная поддержка позволяет сократить риск повторных госпитализаций в 2 раза.<sup>6</sup>



\* При массе тела пациента 60 кг. Объем питания должен рассчитываться исходя из массы тела пациента.  
ВОЗРАСТНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ: Нутридринк Компакт Протеин предназначен для взрослых (старше 18 лет). Нутризон Эдванс Протизон предназначен для применения с 3 лет.

СГР Нутридринк Компакт Протеин клубника KZ.16.01.79.007.E.003306.01.15 от 21.01.2015. СГР Нутризон Эдванс Протизон, 500 мл KZ.16.01.79.007.E.003304.01.15 от 21.01.2015.

Информация для специалистов здравоохранения.

1. Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010;1:159-167. doi: 10.1007/s13539-010-0012-4. 2. Fernanda Rafaela de Melo Silva et al. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. Nutr J. 2015; 14: 123. Published online 2015 Dec 10. doi: 10.1186/s12937-015-0113-1. 3. Черовой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.В., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю. Синдром анорексии-какексии у онкологических больных. Клинико-онкопатол. 2015; 8(2): 185-190. 4. Знаткова Н.А. и др. Влияние нутритивной поддержки на проведение химиолучевой терапии рака орорфарингеальной зоны, гортани и пищевода. Материалы IX Съезда Онкологов России. 5. Сокуренов В.В. и др. Нутритивная поддержка и лучевая терапия больных раком головы и шеи, пищевода. Вестник интенсивной терапии, 2012 г. №2. Нутритивная поддержка. 6. V.Manasek, K. Bezdek, A. Foltys, K. Klos, J. Smitka, D. Nmechlik. Effect of peri-operation high protein nutritional support on post-operative complications and costs of treatment in patients with colorectal cancer European Journal of Cancer, Volume 49 Supplement 2, September 2013. Abstract 2270. EPOEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology Clinical Nutrition (2006) 25, 245-259.

Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858). Адрес: 143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 33 88. Подробная информация содержится на сайте: www.nutricia-oncology.ru

Эффективная  
фармакотерапия. 37/2017.  
Онкология, гематология  
и радиология. № 3

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

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

Генеральный директор А. СЕНИЧКИН

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 10 000 экз.  
Выходит 6 раз в год

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

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://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](http://www.umedp.ru)

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

# Содержание

## Люди. События. Даты

Делегация ведущих онкологов центра им. М.Д. Андерсона (США) посетила НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	4
Подари улыбку	6
Новые направления медицинской программы фонда «Линия жизни»	8

## Клиническая практика

Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК Применение пульс-гормонотерапии у пациента с хлорлейкозом	10
--	----

## Медицинский форум

Поддерживающая терапия в онкологии. Решение нерешенной проблемы	16
Новейшие исследования гормональной терапии распространенного РМЖ. Пришло ли время пересмотреть стандарты?	26
Ксофиго – новое звено в эффективной последовательной схеме лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы	34

Effective Pharmacotherapy. 2017.  
Issue 37. Oncology, Hematology  
& Radiology. Issue 3

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

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

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

**Editorial Council**

A.M. GARIN (Section Oncology),

I.L. DAVYDKIN (Section Hematology),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

A. KOCHETKOVA

(a.kochetkova@medforum-agency.ru)

# Contents

## People. Events. Dates

- The Delegation of M.D. Anderson Center (USA) Leading Oncologists  
Visited N.N. Blokhin NMRC of Oncology 4
- Give a Smile as a Gift 6
- New Trends of the 'Life Line' Foundation Medical Program 8

## Clinical Practice

- D.Yu. YUKALCHUK  
The Use of Pulse Therapy in a Patient with Chlorleukosis 10

## Medical Forum

- Supportive Therapy in Oncology. The Solution to the Unsolved Problem 16
- The Latest Researches on Hormone Therapy of Common Breast Cancer.  
Is it the Time to Revise the Standards? 26
- Xofigo – the New Link in Effective Sequential Treatment Scheme  
of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer 34

14-16 НОЯБРЯ 2017

**XXI**

**РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС**

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО  
[WWW.ROSONCOWEB.RU](http://WWW.ROSONCOWEB.RU)

**XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ**



ФГБУ РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



**АОР**

Ассоциация  
Онкологов  
России



# Делегация ведущих онкологов центра им. М.Д. Андерсона (США) посетила НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России посетила делегация ведущих онкологов центра им. М.Д. Андерсона США (MD Anderson Cancer Center). Делегацию представляли д.м.н., профессор Майкл Андрееф, д.м.н., профессор, гематолог Карлос Буесо-Рамос, старший вице-президент академических дел Оливер Болгер, профессор, д.м.н. Исса Ф. Коури, доцент С. Нилану Саттва, директор проекта Глобальной академической программы Карен В. Фрэнсис, профессор Акон Бедикян.*



Ключевой темой встречи стало знакомство иностранных коллег с научной и клинической деятельностью ведущего Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина, а также обсуждение возможных вариантов для консолидации совместных усилий в области научно-практического сотрудничества между ведущими онкологическими центрами России и США.

В рамках встречи состоялись знакомство и беседа зарубежных специалистов с директором НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Михаилом Ивановичем ДАВЫДОВЫМ, были представлены современные достижения и методы лечения, применяемые в клинической практике, а также продемонстрированы уникальные хирургические операции, выполненные лично академиком РАН, профессором М.И. Давыдовым. Особое внимание иностранных коллег

было сосредоточено на практической и научной деятельности центра в области методов диагностики и лечения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей. В ходе визита гости ознакомились с работой отдела гематологии и трансплантации костного мозга (заведующая П.А. Зейналова) и лаборатории иммунологии гемопоэза (заведующий Н.Н. Тупицын).

Отдел гематологии и трансплантации костного мозга является одним из ведущих научно-клинических отделений НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, выполняющих исследования в наиболее сложных в диагностическом и лечебном плане разделах гематологии и онкологии. Российские коллеги продемонстрировали достижения в области научной деятельности, основным направлением которой является разработка и внедрение перспективных схем дифференцированного

лечения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей, новые режимы дифференцированной терапии различных гемобластозов, внедрение новых лекарственных препаратов различных классов. Представители делегации дали высокую оценку работе отделения, отметив, что она выполняется на международном уровне как в отношении диагностики, так и в отношении подходов к терапии и отбору пациентов для трансплантации костного мозга.

В рамках визита обсуждались дальнейшие планы по проведению совместных образовательных мероприятий и стажировок для молодых врачей и медицинских сестер, а также совместные проекты по обмену передовым опытом.

Итогом визита стало приглашение российских коллег к участию в дальнейших международных клинических протоколах. ☺

Источник: [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru)



4-Я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА

# АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

24–25 ноября 2017 года в Москве пройдет 4-я Всероссийская научно-практическая конференция «Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы». К участию приглашаются врачи анестезиологи-реаниматологи, онкологи, хирурги, врачи функциональной диагностики и все заинтересованные специалисты.

## ПРОГРАММНЫЕ ВОПРОСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Особенности периоперационного ведения онкологических больных
- Технологии ускоренного восстановления в онкохирургии
- Инфекция в онкохирургии
- Проблемы обезболивания в онкологии
- Обеспечение специальных методов лечения в онкологии
- Обеспечение онкологических пациентов высокого риска

Участие в конференции для врачей бесплатное.  
На сайте открыта предварительная регистрация.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ: [REONCO.RU](http://REONCO.RU)

## КОНТАКТЫ

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

Дмитрий Плешков, тел. +7(926)610-91-79, [pleshkov@reonco.ru](mailto:pleshkov@reonco.ru)

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ И СПОНСОРСТВА:

Ольга Салтыкова, тел. +7(916)378-83-37, [saltykova@reonco.ru](mailto:saltykova@reonco.ru)

## ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР





# Подари улыбку

*В Международный день защиты детей в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии (НИИ ДОиГ) Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина состоялся праздничный благотворительный концерт «Подари улыбку». За 17 лет мероприятие стало доброй традицией, имеющей большое психологическое значение не только для детей и их родителей, но и для врачей. Перед концертом состоялся пресс-брифинг, основной темой которого стала детская онкология. В мероприятии приняли участие ведущие онкологи страны: директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, академик РАН, главный внештатный онколог Министерства здравоохранения РФ, заслуженный деятель науки РФ, профессор Михаил Иванович ДАВЫДОВ, директор НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ Мамед Джавадович АЛИЕВ, заместитель директора по научной работе НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, академик РАН, главный детский онколог Министерства здравоохранения РФ Владимир Георгиевич ПОЛЯКОВ, член Комитета Совета Федерации по социальной политике от Орловской области Игорь Владимирович КРУГЛЫЙ.*

С вступительным словом к участникам брифинга обратился директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, академик РАН, профессор М.И. Давыдов. Он подчеркнул, что онкология является глобальной проблемой здравоохранения не только в России, но и мире. Онкологические заболевания уносят жизни людей трудоспособного и нетрудоспособного возраста. Не случайно стратегическая задача сегодня – проведение мероприятий, направленных на сокращение сроков начала лечения с момента установления диагноза. Не секрет, что в силу ряда причин, в том числе объективных, пациенты после установления диагноза очень поздно начинают лечение. Между тем мероприятия, которые в настоящее время проводятся в России, направлены на минимизацию потерь от онкологических заболеваний, усиление факторов ранней диагностики, жесткий мониторинг населения, имеющего определенные риски.

Профессор М.И. Давыдов выразил удовлетворение уровнем профессиональной подготовки врачей института и качеством оказания помощи детям со злокачественными новооб-

разованиями. НИИ ДОиГ – единственный в стране многопрофильный институт, в котором выполняется 90% всех высокотехнологичных операций, в том числе по протезированию и сохранению конечностей и суставов. В институте представлены все виды детской хирургии, некоторые из них уникальны. Благодаря инновационным методам диагностики и лечения онкологических заболеваний, применяемым в клинике, полное выздоровление наблюдается у большого числа детей. В следующем году НИИ ДОиГ планирует ввести в эксплуатацию новые корпуса, оснащенные современным оборудованием. Это означает, что высокотехнологичную медицинскую помощь получают еще больше пациентов.

В продолжение темы директор НИИ ДОиГ, профессор М.Д. Алиев уточнил, что специалисты института оказывают полный объем онкологической помощи, включая все виды онкохирургических вмешательств. Современные медицинские технологии, применяемые на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, экстраполируются в детский институт. Квалифицированную помощь получают все обра-

тившиеся пациенты, независимо от тяжести злокачественного процесса.

Отвечая на вопросы журналистов, главный детский онколог Министерства здравоохранения РФ, профессор В.Г. Поляков подчеркнул, что в рамках Указа Президента РФ об учреждении десятилетия детства в РФ специалистами НИИ ДОиГ будут разработаны программы развития детской онкологической службы, направленные на улучшение качества лечения и реабилитации онкологических больных. Безусловно, реализация поставленных задач напрямую зависит от финансирования педиатрической службы, поскольку онкология, в частности детская, – одна из наиболее затратных медицинских специальностей. Комплексное лечение онкологического больного включает проведение широкого спектра современных диагностических исследований, использование новейших технологий, а также методов хирургического и химиотерапевтического лечения, требующих значительных экономических затрат.

Член Комитета Совета Федерации по социальной политике от Орловской области И.В. Круглый отметил,



## Здравоохранение сегодня

что оказание медицинской помощи детям относится к безусловным приоритетам государства, и подчеркнул необходимость совершенствования педиатрической службы в регионах. Сегодня ситуация меняется к лучшему. Так, готовится программа по реконструкции детских региональных больниц. Подобная реконструкция призвана повысить уровень медицинской помощи детям, в том числе ранней диагностики заболеваний, а также обеспечить своевременное направление пациентов с выявленными новообразованиями для лечения в федеральный центр.

В ходе беседы эксперты ответили на вопросы представителей СМИ о доступности современного медикаментозного лечения для детей с онкологическими заболеваниями. По мнению профессора М.И. Давыдова, специализированное лечение маленьких пациентов должно стать приоритетной задачей государства. Тем не менее проблема дефицита средств на обеспечение онкологических больных современными дорогостоящими лекарствами существует. Не любое лечебное учреждение страны способно приобрести эффективные лекарственные средства, чтобы обеспечить адекватное лечение. Поэтому в ряде случаев пациенты или их родственники вынуждены обращаться за помощью в благотворительные фонды. Решение проблемы своевременного оказания медицинской помощи на раннем этапе онкологического заболевания требует дальнейшей совместной работы с органами власти, формирования идеологии и создания инфраструктуры, направленных на улучшение качества онкологической помощи. С этой целью разрабатывается национальная программа борьбы с онкологическими заболеваниями. Она объединит региональные противораковые программы и позволит повысить качество и доступность онкологической помощи на территории всей страны. Национальная программа предполагает создание современной материально-технической базы в недостаточно оснащенных региональных специализированных учреждениях. Российская структура

онкологической службы имеет преимущество перед службами других стран, поскольку основана на системе диспансерного учета, созданной в СССР. Именно поэтому необходимо развивать систему диспансерного наблюдения онкологических больных. Несомненно, одной из основных задач национальной программы является внедрение и реализация эффективных скрининговых программ, направленных на выявление бессимптомных и ранних форм онкологических заболеваний.

Профессор М.И. Давыдов обратил внимание собравшихся еще на один важный момент – совершенствование квалификации врачей в регионах. Ведущие специалисты онкологического центра часто выезжают в регионы для обучения специалистов на местах, демонстрируют технику проведения уникальных операций. В свою очередь В.Г. Поляков напомнил, что на базе НИИ ДОиГ создана мощная образовательная система Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Здесь проходят первичную специализацию и совершенствуют знания и навыки практически все врачи, которые работают в регионах. Отвечая на вопросы корреспондентов об онкологической помощи детям в нашей стране, эксперты акцентировали внимание на проблеме диспансерного наблюдения за пациентами со злокачественной опухолью в течение жизни. Профессор М.И. Давыдов подчеркнул, что необходимым условием успешного диспансерного наблюдения является четкая преемственность и согласованность в лечебной тактике между врачами детского и взрослого медицинского центра. Необходимость мониторинга состояния здоровья детей даже после выздоровления обусловлена повышенным риском развития злокачественного процесса в будущем. Благодаря многопрофильной структуре центра детей, получивших лечение на базе НИИ ДОиГ, по достижении 18 лет на совместном консилиуме детских и взрослых специалистов передают под наблюдение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Кроме того,

каждый ребенок, перенесший химиотерапию или хирургическое лечение, нуждается в индивидуальной реабилитации. В нашей стране существует система специализированных санаториев. Госпитальная реабилитация в полном объеме проводится как в детском, так и во взрослом онкологическом центре.

По словам В.Г. Полякова, важной составляющей успешного лечения онкологического заболевания является психологическая поддержка ребенка и его семьи. В НИИ ДОиГ психологическая работа осуществляется с больными детьми и их родственниками на протяжении всего периода лечения и реабилитации. Кроме того, на базе специализированных реабилитационных центров успешно применяются различные методы психологической поддержки.

По мнению профессора М.И. Давыдова, один из наиболее жестоких показателей в онкологии – годовичная летальность. И если недавно треть больных умирала в первый год выявления заболевания, то сегодня показатели годовичной смертности снижаются. Это обусловлено прежде всего увеличением терапевтических возможностей и внедрением высокотехнологичных методов лечения запущенных форм рака. В настоящее время специалисты НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выполняют хирургические операции на четвертой стадии генерализованного онкологического процесса, продлевая больным жизнь. Конечно, возможности современной отечественной медицины основаны на высоком уровне образования и квалификации врачей, достижениях научной отрасли. Для дальнейшего прогресса в этой области необходимо совершенствовать научно-исследовательскую базу при государственной финансовой поддержке.

Эксперты уверены, что модернизация фармацевтической промышленности, направленная на разработку отечественных инновационных таргетных препаратов, и разумная ценовая политика на фармацевтическом рынке – две главные составляющие качественной онкологической помощи. ☺

ОНКОЛОГИЯ



# Новые направления медицинской программы фонда «Линия жизни»

*Благотворительный фонд спасения тяжелобольных детей «Линия жизни» открывает новые направления своей медицинской программы – «ИВЛ на дому» и «Эндопротезирование при костных саркомах».*

С момента создания в 2004 г. и до июня 2016 г. деятельность фонда была связана с такими заболеваниями, как врожденные пороки сердца и аритмия. За 12 лет при непосредственном участии фонда «Линия жизни» было прооперировано свыше 7500 детей, состоялось множество мастер-классов по обучению российских врачей новейшим методам эндоваскулярной хирургии. Сегодня невозможно представить, что еще 12 лет назад в нашей стране практически отсутствовала эндоваскулярная медицина. Операция на открытом сердце, сложное лечение и длительная реабилитация – таким был удел детей с врожденными пороками сердца. Вместе с тем в мире уже давно и успешно развивается эндоваскулярная хирургия, до сердца хирург «добирается» по кровеносным сосудам под контролем УЗИ и рентгена.

Фонд «Линия жизни» стал одним из первых благотворительных фондов, которые не просто собирают деньги на лечение детей с заболеваниями сердца, но и развивают высокотехнологичное направление в медицине. В мастер-классах, организованных фондом для российских кардиохирургов, участвовали ведущие специалисты в области эндоваскулярной медицины: Павел Гавора, Александр Осиев, Виктор Варваренко. Сотни врачей из Мурманска, Махачкалы, Казани, Благовещенска, Перми, Архангельска прошли обучение и с успехом применяют полученные знания на практике.

По словам президента благотворительного фонда «Линия жизни» Фаины Яковлевны ЗАХАРОВОЙ, сегодня проблемами детей с пороками сердца активно занимается государство. Совет фонда принял решение переориентировать усилия команды фонда на новые, более востребованные направления – помощь в организации перевода детей, подключенных к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ), из стационара домой и эндопротезирование при костных саркомах. Это две большие области, требующие высокотехнологичной медицинской помощи. Протезы, устанавливаемые детям с диагнозом саркомы, позволяют избежать ампутации и возвращают маленьких пациентов к полноценной здоровой жизни. Благодаря программе «ИВЛ на дому» дети, которые годами находились на лечении в стационаре, смогут быть рядом с родителями.

По мнению директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Елены Николаевны БАЙБАРИНОЙ, помощь тяжелобольным детям и их семьям – задача, требующая комплексного подхода. Перевод детей из стационара домой будет способствовать улучшению качества их жизни. Е.Н. Байбарина уверена, что новая программа фонда «ИВЛ на дому» станет такой же эффективной, как кардиологическая программа.

Согласно статистике, рак занимает второе место в структуре смертности россиян. Злокачественные опухоли костей у детей – одна из драматических страниц детской онкологии. Это обусловлено прежде всего поздней диагностикой и большим процентом пациентов, обращающихся за помощью к специалистам с запущенной стадией заболевания. Костные саркомы составляют до 10% в структуре заболеваемости злокачественных новообразований у детей. Это один из важных и трудных в диагностическом и лечебном плане разделов детской онкологии.

Сегодня в НИИ детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России и Российской детской клинической больнице органосохраняющее лечение пациентов с саркомами костей и мягких тканей проводится в 95% случаев. По данным ведущих онкологических клиник мира, в том числе клиники НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в настоящее время около 75% пациентов полностью выздоравливают.

Директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, академик РАН Мамед Джавадович АЛИЕВ отмечает, что сегодня 15% общего числа пациентов, поступающих на лечение в детский институт, имеют диагноз саркомы костей и мягких тканей. Прорывом в лечении пациентов с диагнозом остеосаркомы стали органосохраняющие операции с последующим протезированием. В настоящее время ампутация конечности проводится крайне редко. Ежегодно выполняется от 50 до 60 подобных операций. Но поскольку квота на установку протезов не полностью удовлетворяет потребностям, приходится обращаться в благотворительные фонды. С 2017 г. НИИ детской онкологии и гематологии активно сотрудничает с фондом «Линия жизни», который финансирует закупку таких протезов для детей. Благодаря совместным усилиям удастся не просто повысить выживаемость детей с диагнозом остеосаркомы, но и значительно улучшить качество их жизни. Фонд «Линия жизни» уже начал активную работу по новым направлениям. Всего в программе фонда на начало октября насчитывается 14 детей с диагнозом «костная саркома». Девять из них уже прооперированы, пятеро ждут установки эндопротеза в ближайшее время. Кроме того, фонд приобрел и установил в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина аппарат OSCAR 3, разработанный для упрощения процедуры удаления костного цемента во время ремонта или замены протеза. Сегодня уже можно говорить о первых результатах программы «ИВЛ на дому»: 13 детей из разных регионов России смогли вернуться из больниц домой. ☺

*Источник: [www.life-line.ru](http://www.life-line.ru)*

**8-9 ДЕКАБРЯ 2017**  
**Технополис, Москва**

КОНФЕРЕНЦИЯ

# СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНАЯ РАДИОЛОГИЯ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПЛОЩАДКА  
ДЛЯ ЖИВОЙ КОММУНИКАЦИИ ВНУТРИ СООБЩЕСТВА

Заключительная научно-практическая конференция МРО РОРР, на которой будут подведены итоги года по основным вопросам лучевой диагностики. В рамках мероприятия участников ждет выступление В.Е. Сеницына – президента РОРР и С.П. Морозова, главного внештатного специалиста по лучевой диагностике ДЗМ, президента МРО РОРР.

## В ПРОГРАММЕ

- ВЫСТУПЛЕНИЕ ГЛАВНОГО ВНЕШТАТНОГО СПЕЦИАЛИСТА ПО ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ
- ДОКЛАДЫ САМЫХ ЯРКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СООБЩЕСТВА о последних достижениях из мира медицинской радиологии и актуальных проблемах, возникающих перед клиницистами при выполнении ежедневных задач

<http://smr2017.mrororr.ru>



ТЕХНОПОЛИС  
**МОСКВА**

Москва, Волгоградский проспект, 42/5



# Применение пульс-гормонотерапии у пациента с хлорлейкозом

Д.Ю. Юкальчук

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

*Проанализирована эффективность лечения с использованием альтернирующей схемы ICE – MAID в качестве индукции у пациента с распространенным хлорлейкозом (миелосаркомой) и консолидацией по схеме «Цитозар + циклофосфан». В нулевой день каждого индукционного курса проводилась пульс-гормонотерапия как подготовка к основному лечению. У больного констатирована полная регрессия опухоли, выживаемость без прогрессирования превысила пять лет. Наблюдение за ним продолжается. Данную схему можно рассматривать как новый перспективный вариант терапии в индукции больных миелосаркомой. Пульс-гормонотерапия преднизолоном оказывает противоопухолевое действие, повышает эффективность последующей химиотерапии и играет важную роль в профилактике острого миелобластного лейкоза.*

**Ключевые слова:** хлорлейкоз, химиотерапия, пульс-гормонотерапия

## Введение

Хлорлейкоз (миелобластная саркома, гранулоцитарная саркома, хлорома) – редкая форма нелейкемического гемобластоза, морфологический субстрат которого состоит из миелобластов и промиелоцитов, содержащих миелопероксидазу. Не случайно на разрезе опухоль приобретает зеленоватую окраску [1].

Клинически хлорлейкоз – один из наиболее злокачественных гемоцитобластозов с типичной клинической картиной, но более выраженной тенденцией к опухолевому росту и его агрессивности.

Миелобластная саркома является облигатной пред стадией острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) или развивается на терминальной стадии хронического миелолейкоза либо ОМЛ. Заболевание достаточно редкое – два случая на 1 000 000 взрослого населения [2]. Актуальность проблемы миелобластной саркомы в мире обусловлена недостатком опыта и четких рекомендаций по ее лечению, профилактике перехода в ОМЛ, а также отсутствием публикаций на эту тему. Почти во всех зарегистрированных случаях первичного хлорлейкоза

вскоре развивался острый лейкоз (медиана времени до развития острого лейкоза – семь месяцев, диапазон – от одного до 25 месяцев) [3]. Таким образом, первичный хлорлейкоз, который можно считать начальным проявлением острого лейкоза, рекомендовано лечить как ОМЛ.

При ОМЛ применяют химиотерапию. Лечение проводится в два этапа: первый – индукционная терапия, второй – постремиссионное лечение (консолидация). Целью первого этапа является достижение полной ремиссии за счет уменьшения количества лейкозных клеток до необнаруживаемого уровня, целью второго – ликвидация не выявленных современными методами остаточных явлений болезни и излечение [4].

Индукционная терапия предполагает применение различных цитостатиков. На первый план выходят схемы с citarabiном и антрациклинами. Лечение крайне токсичное вследствие подавления миелоидного ростка, повышения риска инфекционных осложнений и развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне поступления содержимого гранул промиелоцитов в периферическую кровь. Кроме



того, полная ремиссия не означает полного излечения. Состояние полной ремиссии скорее свидетельствует о невозможности выявить болезнь современными диагностическими способами. Как правило, все случаи ремиссии без дополнительного (консолидирующего) лечения завершаются рецидивом [4].

### Клинический случай

В августе 2009 г. пациент 27 лет с болью в эпигастральной области обратился в поликлинику по месту жительства. Назначенная консервативная терапия по поводу обострения хронического панкреатита оказалась неэффективной.

14 сентября отмечались повышение температуры тела до 39 °С, выраженный болевой синдром в эпигастральной области, тошнота, горечь во рту.

В городской больнице г. Братска 17 сентября по поводу кишечной непроходимости выполнена лапаротомия, наложены обходные анастомозы, проведена биопсия опухоли. В ходе операции выявлена опухоль брыжейки тонкой кишки до 10 см. Гистологически подозрение на миелопролиферативный процесс. Пациент направлен к гематологу в областную больницу г. Иркутска, где 12 октября выполнена стерильная пункция. Миелограмма не показала поражения костного мозга.

Результаты компьютерной томографии (КТ) легких и средостения от 13 октября: без очаговой патологии, нередуцированная вилочковая железа. Мультиспиральная КТ брюшной полости, забрюшинного пространства и полости малого таза вокруг печени, селезенки и между петлей кишечника от 13 октября: в дуэласовом пространстве гиподенсивное содержимое; на фоне жидкости справа, ниже края правой доли печени, в проекции брюшины мягкотканное образование неоднородной структуры 86 × 27 мм. На фоне уплотнения жировой ткани брыжейки тон-

кой кишки – мягкотканное образование неправильной формы 75 × 68 мм на уровне передних подвздошных остей с неровными и нечеткими контурами. Достаточно равномерное утолщение стенки подвздошной кишки до 10–14 мм с сужением просвета нескольких петель, внутренние и наружные контуры кишки нечеткие. Печень обычной формы, увеличена (нижний край на 4 см ниже реберной дуги).

Заключение: проявление миелопролиферативного процесса с поражением забрюшинных лимфатических узлов. Признаки поражения брюшины. Свободная жидкость в брюшной полости. Гепатоспленомегалия. При гастро- и колоноскопии онкопатологии не выявлено.

Во время обследования возникла острая кишечная непроходимость. В отделении неотложной хирургии областной больницы г. Иркутска 18 октября выполнены лапаротомия, резекция большого сальника, илеостомия по Торнболлу, биопсия опухоли. При гистологическом исследовании и иммунофенотипировании (также пересмотрены парафиновые блоки после первой операции) диагностирована миелосаркома, бластный вариант.

27 октября проведена билатеральная биопсия подвздошных костей. Гистологических данных о миелопролиферативном процессе нет.

После выписки из хирургического отделения в ноябре 2009 г. больной с жалобами на выраженную общую слабость, снижение аппетита, уменьшение массы тела до 20 кг за три месяца, боль в эпигастральной области, тяжесть и вздутие живота, жидкий стул направлен в Иркутский областной онкологический диспансер.

При поступлении: рост 182 см, масса тела 48 кг, состояние по шкале ECOG 3 балла, крайне ослаблен, передвигается при помощи родственников, пищу принимает малыми порциями, аппетит отсутствует, постоянная эвакуация съеденного через илеостому, опорожнения кишечника естественным путем нет. В клиническом и биохимическом анализах крови существенных отклонений от нормы нет. Пациент госпитализирован в день обращения с диагнозом миелосаркомы с поражением тонкой кишки, брюшины, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки IV стадии.

Больному назначили пульс-гормонотерапию (преднизолон 1000 мг внутривенно капельно). Эффект от первого цикла отмечался в день его проведения: уменьшилась слабость, появился аппетит, исчезла боль в эпигастральной области, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Для индукции выбрали альтернирующую схему ICE – MAID (таблица).

#### Альтернирующая схема ICE – MAID (интервал между блоками – 21 день)

Препарат	Доза и способ введения	День
<i>Первый блок по схеме ICE</i>		
Преднизолон	1000 мг в/в	0
Месна	2200 мг/м <sup>2</sup> в/в	1, 2, 3
Ифосфамид	2200 мг/м <sup>2</sup> в/в	1, 2, 3
Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup> в/в	1, 2, 3
Цисплатин	25 мг/м <sup>2</sup> в/в	1, 2, 3
<i>Второй блок по схеме MAID</i>		
Преднизолон	1000 мг в/в	0
Месна	2500 мг/м <sup>2</sup> в/в	1, 2, 3
Ифосфамид	2500 мг/м <sup>2</sup> в/в	1, 2, 3
Доксорубин	20 мг/м <sup>2</sup> в/в	1, 2, 3
Дакарбазин	250 мг/м <sup>2</sup> в/в	1, 2, 3

Онкология

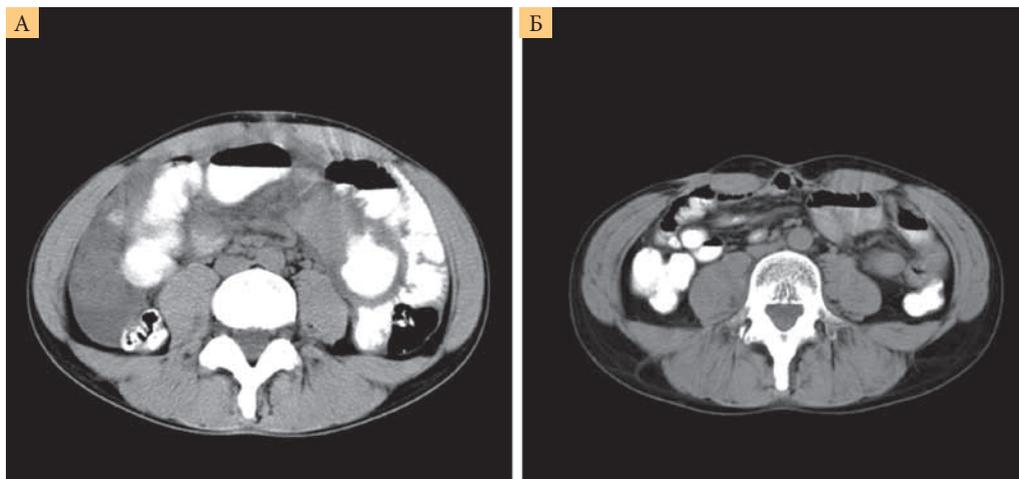


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии, подтверждающие полную регрессию опухоли у пациента с хлорлейкозом (уровень – брюшная полость – ниже нижнего края правой доли печени); октябрь 2009 г. (А), октябрь 2017 г. (Б)

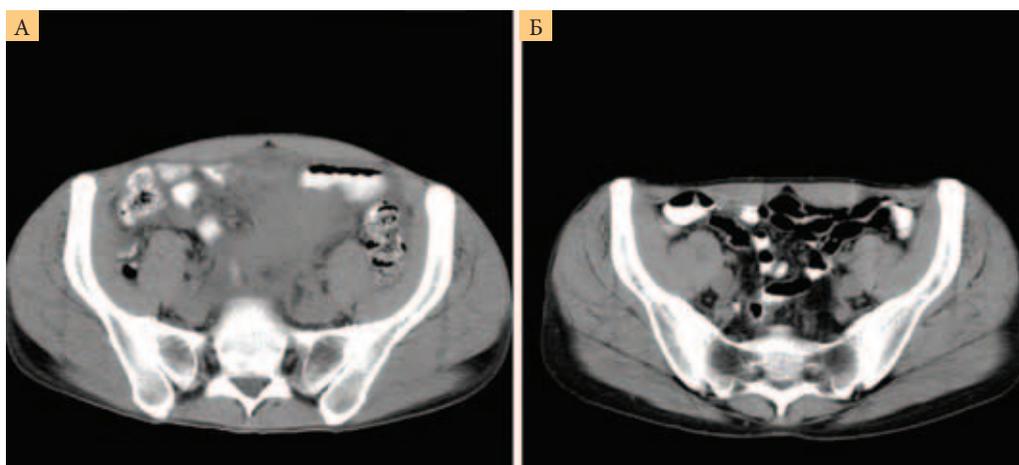


Рис. 2. Результаты компьютерной томографии, подтверждающие полную регрессию опухоли у пациента с хлорлейкозом (на уровне передних подвздошных остей); октябрь 2009 г. (А), октябрь 2017 г. (Б)

При контрольном обследовании после четвертого курса на основании результатов КТ от 15 января 2010 г. констатирована полная неподтвержденная ремиссия. Шесть курсов химиотерапии по альтернирующей схеме ICE – MAID + шесть циклов пульс-гормонотерапии (фаза индукции) завершили 28 января. Клинически отмечалась выраженная положительная динамика, купированы все симптомы заболевания, сохранялась умеренная общая слабость, масса тела увеличилась всего на 3 кг (51 кг), что связано с наличием илеостомы. Лечение больной пе-

ренес удовлетворительно, выявлена гематологическая токсичность в виде лейкопении второй степени по СТС, курсы химиотерапии не переносились, доза не редуцировалась. Впоследствии проведено два курса химиотерапии (фаза консолидации) по схеме: Цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> два раза в день (200 мг/м<sup>2</sup> в сутки) внутривенно в первый – пятый дни, циклофосфан 650 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в первый день, интервал между курсами 28 дней. Курсы завершены 2 мая. Лечение осложнилось внебольничной двусторонней нижнедолевой пневмонией и нормохромной

анемией тяжелой степени. Проведены курс антибиотикотерапии, переливание компонентов крови (эритропоэтины с положительной динамикой), осложнения купированы. Данные КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза подтвердили полную регрессию.

Спустя три месяца после лечения пациент жалоб не предъявлял, состояние по шкале ECOG – 0, масса тела стабильная – 51 кг. По данным мультиспиральной КТ, фиброколоноскопии (ФКС), фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), прогрессирования и рецидива заболевания не выявлено. 5 августа выполнена операция по восстановлению непрерывности кишечника. Через шесть месяцев после закрытия илеостомы масса тела увеличилась до 76 кг. Динамическое наблюдение за пациентом продолжается и предусматривает контрольное обследование (клинический и биохимический анализы крови, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, стерильная пункция, ФКС, ФГДС) один раз в три месяца в течение года, один раз в шесть месяцев в течение двух лет и затем один раз в год.

В течение первых трех с половиной лет наблюдения зафиксировано угнетение миелоцитарного ростка кроветворения. И только на пятом году после окончания терапии можно говорить о полном восстановлении полноценного кроветворения.

В настоящее время больной жив, жалоб нет, состояние по ECOG – 0, по данным КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза – полная ремиссия. Миелограмма в норме, масса тела 78 кг на протяжении шести лет (рис. 1 и 2). Продолжает работать, ведет активный образ жизни, катается на горных лыжах, в семье родился второй ребенок.

### Обсуждение

Приведенные данные демонстрируют потенциальный благоприятный эффект альтер-



нирующей схемы ICE – MAID в сочетании с пульс-гормонотерапией в качестве индукции у пациента с хлорлейкозом: зафиксирована полная регрессия опухоли, выживаемость без прогрессирования превысила пять лет. Данная схема позволяет не только достичь полной регрессии опухоли, но допустить перехода в ОМЛ, но также максимально продлить выживаемость без прогрессирования и, возможно, добиться излечения. В случае когда результаты пункции и биопсии костного мозга не демонстрируют отклонений от нормы, миелосаркома является предшественником острого миелоидного лейкоза. Этот тип миелосаркомы называется изолированным, или первичным. В литературе описано несколько клинических случаев и их анализов, в большинстве ретроспективных [2]. Хлорлейкоз может возникнуть в любом возрасте и на любом участке тела. Однако наиболее распространенной считается локализация в мягких тканях, костях, брюшине, лимфатических узлах, желудочно-кишечном тракте. Описаны редкие случаи поражения мочеполовой и нервной систем [5, 6].

Выделяют три основных варианта миелосаркомы в зависимости от преобладающего типа клеток и степени их созревания:

- 1) бластный – преобладание миелобластов;
- 2) незрелый – сочетание миелобласты и промиелоцитов;
- 3) дифференцированный – промиелоциты и более зрелые гранулоциты [7].

ОМЛ в краткосрочной перспективе развивается после постановки диагноза хлорлейкоза. Плохой ответ на индукционную терапию напрямую зависит от крайне неблагоприятного прогноза [8]. Не случайно основные задачи химиотерапии – достижение полной регрессии опухоли, увеличение продолжительности жизни больных и выживаемости без прогрессирования, улучше-

ние качества жизни (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии) и профилактика перехода в ОМЛ [8]. Оптимальная схема химиотерапии хлорлейкоза не разработана, ранее использованные режимы похожи на схемы лечения ОМЛ [2].

В исследовании А. Tsimberidou и соавт. [9] в группе пациентов, получавших химиотерапию (идарубицин + цитарабин; флударабин + цитарабин, идарубицин; циклофосфамид + цитарабин + топотекан; даунорубицин и цитарабин) одновременно с лучевой терапией или без таковой, в 65% случаев зафиксирована полная ремиссия, медиана выживаемости составила 20 месяцев.

К. Imrie и соавт. [10] подтвердили, что системная химиотерапия снижает скорость перехода в ОМЛ (41% по сравнению с 71%;  $p = 0,001$ ) и повышает выживаемость.

В рассматриваемом случае терапию подбирали индивидуально. На старте применяли пульс-гормонотерапию (преднизолон 1000 мг внутривенно капельно). Целей было несколько: во-первых, собственно противоопухолевое воздействие, во-вторых, подготовка к химиотерапии (симптоматическая терапия), в-третьих, профилактика перехода в ОМЛ за счет истощения миелоцитарного ростка костного мозга. Несмотря на то что для индукции применялась новая альтернирующая схема ICE – MAID, содержавшая антрациклины, были соблюдены все принципы терапии крайне злокачественной миелобластной опухоли (широкий спектр препаратов с выраженным цитостатическим действием на всех фазах деления клетки, направленных на достижение полной ремиссии). Выбор был полностью оправдан, поскольку достигнута полная регрессия опухоли. Отсутствие токсичности третьей-четвертой степени позволило сохранить качество

Пульс-гормонотерапия преднизолоном, проведенная перед каждым курсом химиотерапии в индукции, оказывает противоопухолевое действие, повышает эффективность последующей химиотерапии и играет важную роль в профилактике острого миелобластного лейкоза

жизни пациента. К преимуществу данного лечения относится возможность его повторения при возникновении позднего рецидива.

Механизм антилейкемического действия гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов ученые изучают и сегодня, хотя о лимфоцитолитическом действии этих гормонов во время стресса упоминалось в первых работах (1936 г.) Ганса Селье.

Доказано, что в культуре тканей преднизолон способен тормозить синтез нуклеиновых кислот и протеинов, а впоследствии вызывает гибель клеток [11]. Преднизолон тормозит клеточные митозы и пролиферацию. Антилейкемический эффект глюкокортикостероидов в сочетании со стимуляцией эритроидного и тромбоцитарного ростков выгодно выделяет их из группы других антилейкемических средств. Надо полагать, что в основе лечебного эффекта гормональных препаратов лежит не только их непосредственное цитологическое или цитостатическое действие, но и более сложный комплексный механизм воздействия на физиологические функции поврежденного болезнью организма [11]. Клинический эффект гормональных средств всегда выражается в улучшении самочувствия пациента, повышении аппетита, поднятии эмоционального тонуса. Нередко одновременно



с субъективным улучшением нормализуется температура, снижаются геморрагические явления, исчезают некротические изъязвления на коже и слизистых оболочках, проходит интоксикация [11]. Самая важная цель пульс-гормонотерапии преднизолоном – предотвращение перехода миелосаркомы в ОМЛ за счет истощения миелоцитарного роста костного мозга. Это несет в себе крайне высокий риск инфекционных осложнений, но значительно улучшает прогноз заболевания и дает надежду на излечение. По достижении полной ремиссии на фоне индукци-

онной терапии рассматривается вопрос о смене препаратов, используется стандартная схема на основе цитарабина как препарата выбора для лечения пациентов с ОМЛ, направленного на предотвращение рецидива заболевания.

### Заключение

Альтернирующая схема ICE – MAID в качестве индукционной терапии продемонстрировала эффективность у большого хлорлейкозом. Данную схему можно рассматривать как новый перспективный вариант терапии в индукции пациентов при ми-

елобластной саркоме. При выборе и проведении терапии миелосаркомы следует учитывать ее злокачественный характер, агрессивный тип роста, неблагоприятный прогноз и помнить, что заболевание является обязательной стадией острого миелобластного лейкоза.

Пульс-гормонотерапия преднизолоном, проведенная перед каждым курсом химиотерапии в индукции, оказывает противоопухолевое действие, повышает эффективность последующей химиотерапии и играет важную роль в профилактике острого миелобластного лейкоза. ☺

### Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press, 2008.
2. Yilmaz A.F., Saydam G., Sahin F., Baran Y. Granulocytic sarcoma: a systematic review // Am. J. Blood Res. 2013. Vol. 3. № 4. P. 265–270.
3. Chang C.C., Eshoa C., Kampalath B. et al. Immunophenotypic profile of myeloid cells in granulocytic sarcoma by immunohistochemistry. Correlation with blast differentiation in bone marrow // Am. J. Clin. Pathol. 2000. Vol. 114. № 5. P. 807–811.
4. Chevallier P., Mohty M., Lioure B. et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 30. P. 4940–4943.
5. Campidelli C., Agostinelli C., Stitson R., Pileri S.A. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders // Am. J. Clin. Pathol. 2009. Vol. 132. № 3. P. 426–437.
6. Bakst R.L., Tallman M.S., Douer D., Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia // Blood. 2011. Vol. 118. № 14. P. 3785–3793.
7. Audouin J., Comperat E., Le Tourneau A. et al. Myeloid sarcoma: clinical and morphologic criteria useful for diagnosis // Int. J. Surg. Pathol. 2003. Vol. 11. № 4. P. 271–282.
8. Byrd J.C., Weiss R.B. Recurrent granulocytic sarcoma. An unusual variation of acute myelogenous leukemia associated with 8;21 chromosomal translocation and blast expression of the neural cell adhesion molecule // Cancer. 1994. Vol. 73. № 8. P. 2107–2112.
9. Tsimberidou A.M., Kantarjian H.M., Wen S. et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia // Cancer. 2008. Vol. 113. № 6. P. 1370–1378.
10. Imrie K.R., Kovacs M.J., Selby D. et al. Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 123. № 5. P. 351–353.
11. Иванова А.А. Механизмы антилейкемического действия и возможные пути развития резистентности при использовании глюкокортикоидов в терапии острых лейкозов // Гематология и трансфузиология. 2000. Т. 45. № 2. С. 12–15.

### The Use of Pulse Therapy in a Patient with Chlorleukosis

D.Yu. Yukalchuk

Irkutsk Regional Oncological Center

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

*Analyzed the effectiveness of treatment with using of alternating scheme ICE – MAID as induction in a patient with common chloroleukosis (myelosarcoma) and consolidation upon the scheme 'Cytosar + cyclophosphamide'. At zero day of each course of induction pulse-hormone therapy was carried out – as the preparation for the basic treatment. In a patient it was diagnosed complete tumor regression, progression-free survival exceeded five years. The monitoring continues. This scheme can be considered as a new promising therapy option in the induction of patients with myelosarcoma. Pulse-hormone therapy with prednisolone has an antitumor effect, increases the subsequent chemotherapy effectiveness and plays an important role in the prevention of acute myeloblastic leukemia.*

**Key words:** chloroleukosis, chemotherapy, pulse-hormone therapy

МОСКВА,  
ЦЕНТР  
МЕЖДУНАРОДНОЙ  
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская  
набережная,  
д. 12



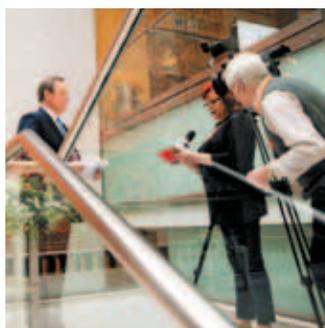
## XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ  
И ЗАЯВКИ  
УЧАСТНИКОВ  
НА САЙТЕ  
[chelovekilekarstvo.ru](http://chelovekilekarstvo.ru)

- ◆ Предварительная регистрация на сайте [chelovekilekarstvo.ru](http://chelovekilekarstvo.ru)
- ◆ Регистрация во время проведения конгресса – в холле первого этажа конгресс-центра
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ  
ПРАКТИКУЮЩИХ  
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 1 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте [chelovekilekarstvo.ru](http://chelovekilekarstvo.ru)

II СЪЕЗД  
МОЛОДЫХ  
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru)  
Участие в Съезде молодых терапевтов [smt@chelovekilekarstvo.ru](mailto:smt@chelovekilekarstvo.ru)  
Заявки на участие в выставке [stend@chelovekilekarstvo.ru](mailto:stend@chelovekilekarstvo.ru)  
Информационное партнерство [press@chelovekilekarstvo.ru](mailto:press@chelovekilekarstvo.ru)  
109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202. Тел./факс: +7 (499) 584 4516



[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)



# Поддерживающая терапия в онкологии. Решение нерешенной проблемы

На симпозиуме компании «Тева», организованном в рамках XX Российского онкологического конгресса, обсуждались современные алгоритмы поддерживающей лекарственной терапии при наличии риска развития фебрильной нейтропении и анемии на фоне интенсивной химиотерапии. Эксперты проанализировали результаты исследований, посвященных оценке риска и профилактики фебрильной нейтропении в условиях рутинной практики, эффективности и безопасности препаратов липэгфилграстим и эпоэтин тета, а также представили данные фармакоэкономического анализа применения липэгфилграстима, продемонстрировавшие его преимущества перед доступными Г-КСФ.



Профессор, д.м.н.  
В.Б. Ларионова

## Поддерживающая терапия как точка опоры в лечении онкологических больных

in Cancer, MASCC). Сегодня в работе ассоциации принимают участие не только онкологи, но и врачи других специальностей.

Основные задачи поддерживающей терапии – интенсивная реабилитация, профилактика рецидива заболевания, увеличение выживаемости и помощь пациентам в терминальной фазе. К настоящему моменту разработано 15 направлений поддерживающей терапии, в частности:

- ✓ иммунокоррекция;
- ✓ профилактическая иммунизация;
- ✓ снятие болевого синдрома;
- ✓ контроль тошноты и рвоты;
- ✓ алиментарная и психологическая поддержка больного;
- ✓ оказание экстренной и неотложной помощи при специфических критических ситуациях;
- ✓ контроль инфекционных осложнений;
- ✓ лечение и профилактика реакции «трансплантат против хозяина».

Бесспорно, своевременное применение программ поддерживающей терапии позволяет улучшить результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

За последние десять лет в нашей стране были сформулированы основные принципы поддерживающей терапии онкологических больных, позволяющие достигать излечения почти в половине случаев. Российская система поддерживающей терапии в онкологии, созданная в 2008 г., основана на принципах MASCC. В 2009 г. в Екатеринбурге состоялся первый в России семинар по поддерживающей терапии, послуживший отправной точкой дальнейшего развития данного направления в нашей стране. Направление получило признание и поддержку Ассоциации онкологов России.

Важным этапом стало проведение при поддержке MASCC в 2015–2016 гг. двух первых отечественных конференций по поддерживающей терапии. Безусловно значимым событием 2015 г. явилось включение России в Европейскую группу MASCC, а также в состав рабочей группы поддерживающей терапии и паллиативной помощи Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO).

Российская система поддерживающей терапии наряду с общи-

**П**оддерживающая терапия включает в себя профилактику и лечение нежелательных явлений, возникающих вследствие как собственно злокачественного процесса, так и проводимой противоопухолевой терапии. По словам ведущего научного сотрудника отделения химиотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, д.м.н., профессора Веры Борисовны ЛАРИОНОВОЙ, важность и сложность проведения адекватной поддерживающей терапии подтверждает тот факт, что еще в 1990 г. была создана Международная мультидисциплинарная ассоциация специалистов по поддерживающей терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care



## Сателлитный симпозиум компании Teva

ми мировыми тенденциями имеет ряд уникальных проектов. Так, отечественными специалистами были созданы электронные версии online-калькуляторов по персонализации методов коррекции анемии, нейтропении и остеомодифицирующих агентов. Подобных аналогов в мире нет. В 2013 г. на XVII Российском онкологическом конгрессе эксперты Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) представили первые практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии, которые ежегодно обновляются.

С целью внедрения современных научных данных и практических рекомендаций был разработан и реализован проект «Школа поддерживающей терапии в онкологии» Ассоциации онкологов России. За 2013–2016 гг. школы поддерживающей терапии по разным направлениям с тестированием участников были проведены в 20 крупнейших российских городах. Тестирование, включавшее 23 вопроса по семи разделам, позволило оценить компетентность и заинтересованность врачей в применении поддерживающей терапии. Например, на вопросы, способна ли поддерживающая терапия улучшить выживаемость больных, а также могут ли рекомендации по поддерживающей терапии повлиять на применение соответствующих препаратов в клинической практике, подавляющее большинство специалистов (74%) ответили утвердительно. Существует ли барьер между поддерживающей терапией и паллиативной помощью? Точку в споре

между специалистами по поддерживающей терапии и специалистами по паллиативной медицине поставили эксперты MASCC, которые обозначили основные отличия двух направлений. Ключевое отличие заключается в том, что поддерживающая терапия направлена на улучшение качества и продолжительности предстоящей жизни, а паллиативная помощь – на улучшение качества оставшейся жизни. Однако с появлением таргетной терапии эта граница стерлась, поскольку многие «некурабельные» пациенты начали получать целенаправленное лечение, приводящее к длительной стабилизации заболевания. Вместе с тем у онкологических больных отмечались иные виды токсичности, требовавшие коррекции, а следовательно, поддерживающей терапии.

По мнению профессора В.Б. Ларионовой, актуальность проблемы четко прослеживается при синдроме анорексии – кахексии у онкологических больных. В связи с этим названный синдром считается независимым маркером выживаемости, особенно у пациентов с благоприятным прогнозом, у которых патофизиологические изменения проявляются клинически и становятся очевидными только в рефрактерном состоянии<sup>1,2</sup>. Как следствие – летальный исход в 50% случаев.

Доказано, что использование поддерживающей терапии одновременно с противоопухолевым лечением способствует увеличению выживаемости онкологических больных. В исследовании W. Scheithauer и соавт. (1993 г.)

участвовали 40 больных метастатическим колоректальным раком, которые получали химиотерапию либо химиотерапию одновременно с поддерживающей терапией<sup>3</sup>. Выживаемость пациентов, которые наряду с цитостатиками получали поддерживающую терапию, была достоверно выше – 11 месяцев против пяти в группе сравнения. На основании этого авторы сделали вывод об эффективности поддерживающей терапии.

Именно поддерживающая терапия, проводимая одновременно с химиотерапией, позволяет контролировать основные токсические проявления и снижать частоту отсрочки курса химиотерапии. Как показали результаты исследования V. Vincenzi и соавт., у больных лимфомой надпочечников, получавших лечение по схеме FOLFOX и профилактические курсы гепатотоксичности адеметионином, отсрочка курса была достоверно ( $p < 0,0001$ ) ниже, чем у пациентов контрольной группы (11 против 47%)<sup>4</sup>.

Другим важным направлением поддерживающей терапии является реабилитация онкологических больных. В исследовании С.А. Hudis и соавт. применение эритропоэтинов у пациенток с ранним раком молочной железы для коррекции анемии в период адъювантной химиотерапии коррелировало с улучшением качества жизни<sup>5</sup>.

Проведение поддерживающей терапии с целью улучшения качества жизни больных тоже можно рассматривать как один из критериев эффективности. Использование препарата палонсетрон для профилактики тошноты и рвоты

<sup>1</sup> DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 2014.

<sup>2</sup> Dewys W.D., Begg C., Lavin P.T. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Med. 1980. Vol. 69. № 4. P. 491–497.

<sup>3</sup> Scheithauer W., Rosen H., Kornek G.V. et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer // BMJ. 1993. Vol. 306. № 6880. P. 752–755.

<sup>4</sup> Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert Opin. Drug Saf. 2011. Vol. 10. № 3. P. 345–349.

<sup>5</sup> Hudis C.A., Vogel C.L., Gralow J.R. et al. Weekly epoetin alfa during adjuvant chemotherapy for breast cancer: effect on hemoglobin levels and quality of life // Clin. Breast Cancer. 2005. Vol. 6. № 2. P. 132–142.

Онкология



## XX Российский онкологический конгресс

у больных раком желудка на фоне химиотерапии цисплатином и S-1, согласно опроснику FLIE, сохраняет качество жизни 78,6% пациентов<sup>6</sup>.

Докладчик акцентировала внимание аудитории на особенностях применения таргетной терапии в онкологии, которая наряду с хорошей эффективностью нередко сопровождается дерматологической, гастроинтестинальной

токсичностью, повреждением слизистых оболочек, гепато-, кардио- и нейротоксичностью, иммуноопосредованными нежелательными явлениями. В связи с этим многие онкологические больные нуждаются в поддерживающей терапии для коррекции указанных токсических проявлений.

Завершая выступление, профессор В.Б. Ларионова отметила, что последние годы ряд рекомендаций

по поддерживающей терапии онкологических больных претерпел существенные изменения. Между тем процесс пересмотра основополагающих положений перманентен. Не следует воспринимать рекомендации в качестве неизменных постулатов. Информацию необходимо оценивать критически, с учетом опыта конкретных коллег и новых научных достижений.



К.м.н.  
И.Б. Кононенко

### Фебрильная нейтропения в России – миф или реальность

**Ф**ебрильная нейтропения (ФН) относится к наиболее серьезным осложнениям химиотерапии. В отсутствие своевременного лечения в течение 48 часов после развития ФН летальный исход имеет место в 50% случаев. Даже при проведении антибактериальной терапии риск смерти сохраняется в 10% случаев. Частота развития такого осложнения в клинической практике превышает данные клинических исследований и составляет 10–15%. Как отметила к.м.н., врач отделения амбулаторной химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Инесса Борисовна КОНОНЕНКО, проблема состоит в том, что очень трудно контролировать это осложнение и своевременно назначать антибактериальную терапию, поскольку у большинства пациентов ФН развивается «на дому». Такие пациенты нуждаются в немедленной госпитализации, что

существенно увеличивает экономические затраты. По данным 20-летнего наблюдения (1989–2007 гг.), в США число госпитализаций по поводу нейтропении составило от 57 000 до 103 000 в год со средней длительностью от шести до десяти дней. В Англии регистрируется 19,4 случая ФН на 1000 онкологических больных, длительность госпитализации – 9,2 дня, стоимость лечения одного случая ФН – 2500 фунтов.

В России подобные статистические исследования не проводились. По словам докладчика, первые российские данные были получены в ходе тестирования онкологов – участников школы поддерживающей терапии в онкологии, проведенной в 20 российских городах в 2013–2016 гг. Результаты тестирования показали, что 45% опрошенных врачей сталкиваются с проблемой ФН в клинической практике.

Российские рекомендации по профилактике ФН у онкологических больных препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) существуют давно. Тем не менее назначение данных препаратов в клинической практике не всегда соответствует этим рекомендациям.

По данным российского эпидемиологического опроса, частыми причинами неназначения Г-КСФ

в целях первичной профилактики ФН специалисты (гематологи, химиотерапевты, онкологи общей практики) называли низкий риск ФН или мягкую химиотерапию либо отсутствие в наличии.

Подавляющее большинство врачей (73%) назначают Г-КСФ по факту с лечебной целью. Однако в практических рекомендациях по поддерживающей терапии RUSSCO (2016 г.) сказано, что использование Г-КСФ для лечения ФН не рекомендуется, за исключением состояний, при которых высока вероятность летального исхода.

Результаты того же эпидемиологического опроса специалистов показали, что часто не соблюдается режим назначения препаратов Г-КСФ в профилактических целях. Нередко продолжительность введения непролонгированных Г-КСФ составляет два-три дня. По данным клинических исследований, такие короткие профилактические курсы могут ассоциироваться с высоким риском нейтропении на последующих циклах химиотерапии. Поэтому профилактический курс препаратами Г-КСФ назначается через 24–48 часов после химиотерапии и его продолжительность должна быть не менее семи дней. Согласно рекомендациям, именно такой режим введения призван обеспечить желаемый эффект.

<sup>6</sup> Oyama K., Fushida S., Kaji M. et al. Evaluation of the efficacy of palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin // Int. J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 21. № 3. P. 483–490.



## Сателлитный симпозиум компании Teva

### Реальная клиническая практика назначения Г-КСФ

**Р**азработка и внедрение Г-КСФ в широкую клиническую практику принципиально изменили подходы к ведению пациентов с нейтропенией. По словам глобального медицинского директора по онкологии компании «Тева» профессора Удо МЮЛЛЕРА (Udo MUELLER), при адекватном применении Г-КСФ увеличивают количество нейтрофилов и макрофагов в периферической крови и усиливают их противомикробное действие.

Между тем, согласно анализу ряда исследований, в реальных условиях нередко практикуется ежедневное краткосрочное применение Г-КСФ, в среднем четыре дня, что может приводить к увеличению риска развития ФН и инфекций<sup>7</sup>. «Чем дольше мы применяем краткосрочные Г-КСФ, тем ближе подходим к той оптимальной точке, когда предоставляем пациенту лучшую защиту от инфекции», – пояснил докладчик. Одним из решений проблемы стало использование пролонгированного Г-КСФ при существенном снижении числа инъекций на каждый цикл химиотерапии. Системный анализ данных рандомизированных исследований показал значимое сокращение частоты госпитализаций, риска развития ФН и инфекций при

использовании пегилированного Г-КСФ по сравнению с краткосрочным КСФ с первого цикла химиотерапии<sup>8</sup>.

В большинстве руководств, разработанных экспертами международных сообществ (EORTC, ASCO), профилактическое назначение пролонгированного Г-КСФ рекомендовано больным, у которых проводимая химиотерапия ассоциирована с высоким риском развития ФН ( $\geq 20\%$ )<sup>9</sup>. Риск возникновения ФН у онкологического больного зависит от его характеристик, сопутствующей патологии, особенностей заболевания и проводимого лечения. К сожалению, эти руководства практикующими врачами даже в таких странах, как США, соблюдаются не всегда.

Липэгфилграстим (Лонквекс) – новый гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия, эффективность и безопасность которого изучались в ряде исследований<sup>10–14</sup>. Сегодня в целях профилактики и лечения нейтропении липэгфилграстим применяется при разных злокачественных новообразованиях, но чаще при раке молочной железы, лимфоме Ходжкина и раке легкого.

Профессор Удо Мюллер представил участникам симпозиума результаты



Профессор  
Удо Мюллер

постмаркетингового исследования NADIR<sup>15</sup>. Перед исследователями стояла задача оценить эффективность и безопасность липэгфилграстима (Лонквекс) в целях профилактики и лечения нейтропении, индуцированной химиотерапией, в рутинной клинической практике. В неинтервенционном исследовании NADIR принимали участие медицинские центры 50 городов Германии.

Анализ показал, что из 350 онкологических больных у 70 проводимая химиотерапия ассоциировалась с высоким риском развития ФН ( $\geq 20\%$ ). Липэгфилграстим (Лонквекс) использовали как для первичной, так и для вторичной профилактики, а также с терапевтической целью у пациентов с высоким риском ФН, средним (10–20%), в ряде случаев – с низким.

<sup>7</sup> Krzemienski K., Sevela P., Erdkamp F. et al. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy – findings from clinical practice // Support. Care Cancer. 2014. Vol. 22. № 3. P. 667–677.

<sup>8</sup> Weycker D., Hackett J., Edelsberg J.S. et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? // Ann. Pharmacother. 2006. Vol. 40. № 3. P. 402–407.

<sup>9</sup> Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours // Eur. J. Cancer. 2011. Vol. 47. № 1. P. 8–32.

<sup>10</sup> Bondarenko I., Gladkov O.A., Elsaesser R. et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy // BMC Cancer. 2013. Vol. 13. ID386.

<sup>11</sup> Volovat C., Bondarenko I.M., Gladkov O.A. et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy // Springerplus. 2015. Vol. 4. ID316.

<sup>12</sup> Gladkov O., Buchner A., Pilon J., Bias P. Noninferiority study of lipegfilgrastim vs. pegfilgrastim: a multicenter phase III study of breast cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy – results from Russia // Rus. J. Biopharmaceuticals. 2016. Vol. 8. № 5.

<sup>13</sup> Volovat C., Bondarenko I., Gladkov O. et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with placebo in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy: post hoc analysis of elderly versus younger patients // Support. Care Cancer. 2016. Vol. 24. № 12. P. 4913–4920.

<sup>14</sup> Bond T.C., Mueller U., Barnes G. et al. Lipegfilgrastim for reduction of chemotherapy-induced neutropenia related events: a meta-analysis // Value Health. 2015. Vol. 18. № 7. A434.

<sup>15</sup> Kurbacher C.M., Fietz T., Diel I.J. et al. NADIR: a non-interventional study on the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia using lipegfilgrastim – first interim analysis // Oncol. Res. Treat. 2015. Vol. 38. № 5. P. 221–229.



## XX Российский онкологический конгресс

В целом показатель частоты развития ФН был очень низким. Например, при использовании липэгфилграстима (Лонквекса) для вторичной профилактики нейтропении имела место в 1,3% случаев. У 68% пациентов с высоким риском развития ФН (> 20%) благодаря применению липэгфилграстима в качестве первичной профилактики ФН отсутствовала.

В промежуточный анализ исследования NADIR были включены данные о профилактике и лечении нейтропении липэгфилграстимом у 2500 больных раком молочной железы (РМЖ), раком легкого и неходжкинской лимфомой.

Согласно анализу промежуточных результатов, 741 пациентка с РМЖ получала терапию в стандартном режиме, 274 – в увеличенном или dose-dense-режиме. Первичная профилактика липэгфилграстимом имела место у 83,7% больных группы стандартной химиотерапии, вторичная – у 11,3%. В группе dose-dense-терапии первичную профилактику получали 98,5% пациенток. У всех больных РМЖ первичная профилактика липэгфилграстимом

оказалась успешной. В группе стандартного режима ФН отмечалась в 2,2% случаев, в группе увеличенного режима – в 1,8%.

Промежуточный анализ содержал данные о 171 больном раком легкого, из которых 69% получали первичную профилактику липэгфилграстимом, 20% – вторичную. Зафиксирована крайне низкая частота развития ФН (только у одного пациента).

Около 205 больных неходжкинской лимфомой находились на стандартном режиме терапии. 74% из них получали первичную профилактику липэгфилграстимом, 28% – вторичную. 66 пациентов в течение 14 дней находились на режиме интенсивной терапии. 91% из них получали первичную профилактику липэгфилграстимом. Следует отметить, что и у данной категории онкологических больных частота развития ФН была низкой: в группе стандартного режима – 2%, в группе увеличенного интенсивного режима – 3%.

Важно, что полученные в ходе исследования NADIR данные сопоставимы с результатами ряда других клинических исследований.

Завершая выступление, профессор Удо Мюллер обозначил несколько важных моментов.

Во-первых, краткосрочное (пять дней и менее) ежедневное использование Г-КСФ у пациентов с высоким риском ФН ( $\geq 20\%$ ), получающих индукционную химиотерапию по поводу онкологического заболевания, считается неадекватным и способно привести к увеличению риска развития ФН и инфекций.

Во-вторых, применение пролонгированного пегилированного Г-КСФ в фиксированной дозе один раз на цикл химиотерапии может быть целесообразным в отношении снижения риска ФН и связанных с ней осложнений.

В-третьих, липэгфилграстим (Лонквекс) – новый гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия, показатели эффективности и безопасности которого изучались в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике в качестве первичной и вторичной профилактики ФН у больных с различными раковыми опухолями, получавших цитостатическую химиотерапию.



Д.м.н.  
Н.В. Матвеев

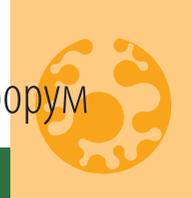
### Фармакоэкономический анализ применения Г-КСФ в профилактике фебрильной нейтропении

СНГ, д.м.н. Николай Валентинович МАТВЕЕВ ознакомил участников симпозиума с результатами фармакоэкономического исследования А.Ю. Куликова и соавт. (2016 г.) по применению препаратов Г-КСФ в целях профилактики ФН у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях российского здравоохранения<sup>16</sup>.

Как известно, экономическая эффективность оценивается по соотношению затрат на единицу эффективности (коэффициент «затраты/эффективность»). В качестве показателя затрат в исследовании использовалась сумма затрат

на лечение препаратами Г-КСФ (стоимость и расходы на введение), затрат на терапию ФН (при неэффективности профилактических мер) и затрат на лечение побочных эффектов терапии Г-КСФ. Показателем эффективности служил процент снижения риска развития ФН. Исследуемые схемы терапии включали два препарата Г-КСФ длительного действия – липэгфилграстим (Лонквекс) и пэгфилграстим (Неуластим) и два препарата Г-КСФ короткого действия – филграстим (шесть и 11 дней введения) и ленограстим (Граноцит) (шесть и 11 дней введения). Докладчик уточнил, что

<sup>16</sup> Куликов А.Ю., Узрехелидзе Д.Т., Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Фармакоэкономический анализ применения препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения РФ // Фармакоэкономика: теория и практика. 2016. № 1. С. 188–194.



## Сателлитный симпозиум компании Teva

в исследовании эффективность всех аналогов филграса считалась одинаковой, а стоимость использовали средневзвешенную – исходя из зафиксированных в России объемов продаж.

Данные сравнительной эффективности препарата липэгфилграса были основаны на результатах метаанализа 24 исследований эффективности и безопасности всех перечисленных препаратов Г-КСФ, в которых эффективность оценивали по снижению частоты возникновения ФН в популяции больных, получавших химиотерапию<sup>17</sup>.

Наиболее эффективным в профилактике ФН оказался липэгфилграса – 97,3% при частоте ФН 2,7% случаев. Эффективность пэгфилграса была несколько ниже – 91,9% при частоте ФН 8,1% случаев. Сопоставимые данные получены в отношении ленограса и филграса: их эффективность при введении в течение шести дней составила 82,1% при частоте ФН 17,9%, при введении в течение 11 дней – 87,6% при частоте ФН 12,4%.

Это свидетельствует о более высокой эффективности терапии короткодействующими Г-КСФ при более длительном применении. «Безусловно, 11 дней – наиболее оптимальный вариант профилактики фебрильной нейтропении, а шесть дней – вариант, максимально приближенный к реальной практике», – констатировал Н.В. Матвеев.

Затраты на приобретение препаратов рассчитывались с учетом требуемого конечного введения: для липэгфилграса (Лонквекса) и пэгфилграса однократное введение на один цикл химиотерапии, для ленограса и филграса – ежедневное в течение шести или 11 дней. При этом предполагалось, что каждый пациент в течение года получает в среднем четыре цикла химиотерапии.

При анализе затрат на одного пациента в течение года минимальная сумма получена при использовании липэгфилграса (Лонквекса) и филграса с введением в течение шести дней – 211 484(478) руб. Затраты на лечение пэгфилграса-

мом составили 314 986 руб., филграсом с введением в течение 11 дней – 264 620 руб., ленограсом с введением в течение шести дней – 431 733 руб. и с введением в течение 11 дней – 690 798 руб.

Липэгфилграса продемонстрировал и самый низкий коэффициент «затраты/эффективность», отражающий стоимость предотвращения одного случая ФН. Коэффициент «затраты/эффективность» на год терапии липэгфилграсом был минимальным – 217 352 руб. Для пэгфилграса этот показатель составил 342 748 руб., филграса – 257 586/302 077 руб. (с введением шесть и 11 дней) и ленограса – 525 863/788 582 руб. (шесть и 11 дней). Авторы фармакоэкономического исследования сделали вывод, что профилактика ФН липэгфилграсом предпочтительна, поскольку в отличие от профилактики ФН другими препаратами Г-КСФ (пэгфилграса, филграса, ленограса) позволяет повысить число пациентов, успешно ответивших на профилактику ФН, при снижении затрат.

### Искусство управления анемией у онкологического пациента. Роль эритропоэтинов

По данным, которые представила профессор кафедры клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз» (г. Самара), д.м.н. Ирина Альбертовна КОРОЛЕВА, анемия различной степени тяжести отмечается у 39% онкологических пациентов при первичном осмотре и увеличивается в среднем до 67% в ходе наблюдения. Теоретически различают опухоль-индуцированную анемию, анемию хронического воспаления и анемию, индуцированную химиотерапией. Но в реальной клинической практике причиной развития анемии могут быть все названные факторы одновременно.

Анемия ухудшает качество жизни онкологических больных, вызывая утомляемость, то есть состояние слабости, следующее после эпизода физического/умственного напряжения. Именно утомляемость считается главным клиническим проявлением анемии, которая встречается у 75% онкологических больных. Анемия служит и прогностическим фактором снижения продолжительности жизни – медиана ежегодного риска смерти пациентов с анемией в целом на 65% выше, чем у больных без анемии. Развитие анемии полиэтиологично. Оно обусловлено повышением уровня воспалительных цито-



Профессор, д.м.н. И.А. Королева

кинов, подавляющих выработку эритропоэтинов в почках, выделением медиаторов воспаления, что приводит к сокращению среднего периода жизни эритроцитов до 60–90 дней по сравнению со 120 днями у здоровых лиц<sup>18</sup>.

<sup>17</sup> Bond T.C., Mueller U., Barnes G. et al. Lipegfilgrastim for reduction of chemotherapy-induced neutropenia related events: a meta-analysis // Value Health. 2015. Vol. 18. № 7. A434.

<sup>18</sup> Nowrousian M.R., Kasper C., Oberhoff C. et al. Pathophysiology of cancer-related anemia / I.F. Smyth, M.A. Boogaerts, B.R.M. Ehmer. RhErythropoietin in cancer supportive treatment. 1996.



Кроме того, развитие анемии у онкологических больных связано с угнетением метаболизма железа, недостатком фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, метастазами в костном мозге, кровотечениями, миелосупрессивным эффектом химиотерапии и лучевой терапии.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, анемия при новообразованиях относится к болезням крови, кровеносных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм (раздел III, код В 63.0). Различают три степени анемии: слабую – уровень гемоглобина 100–119 г/л, среднюю – 80–99 г/л, тяжелую < 80 г/л.

Химиотерапия способствует снижению уровня гемоглобина крови при всех видах опухолей и считается одной из основных причин развития анемии. Частота анемии зависит от режима химиотерапии. Так, применение платиносодержащих препаратов, неблагоприятно влияющих на выработку эритропоэтина, служит значимым прогностическим фактором развития анемии. В исследовании ECAS показано, что миелосупрессивный эффект при использовании цитостатической химиотерапии накапливается при повторных курсах и приводит к постепенному нарастанию анемии<sup>19</sup>. Доказано, что длительная химиотерапия увеличивает риск развития анемии средней и тяжелой степени<sup>20</sup>. К факторам риска анемии при химиотерапии также относятся пожилой возраст пациента, характер питания, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, тяжелое общее состояние, наличие более двух анатомических областей, пораженных метастазами, трансфузия в течение шести месяцев и облучение более 20% скелета.

Клиническими последствиями анемии являются снижение эффективности химиотерапии и повышение агрессивности роста опухоли. Гипоксия опухоли порождает индукцию развития клеточных клонов с агрессивным и резистентным фенотипом, что в итоге приводит к стремительному росту опухоли и ухудшению прогноза<sup>21</sup>.

Обследование пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях должно включать сбор анамнеза, исключение скрытой кровопотери и патологии почек, исследование крови, числа ретикулоцитов, определение уровня сывороточного ферритина, насыщения трансферрина железом, С-реактивного белка.

В течение многих лет единственным методом лечения тяжелого анемического синдрома было переливание донорской эритроцитарной массы. Подобный подход, хотя и связан с риском различных осложнений, применяется и сегодня. Его используют, когда необходимо быстро повысить уровень гемоглобина при исходно низком уровне 70–80 г/л. Сегодня для лечения анемии у пациентов со злокачественными опухолями применяют эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП) и препараты железа.

В международных и отечественных рекомендациях RUSSCO по поддерживающей терапии сказано, что внутривенное введение препаратов железа для коррекции анемии в настоящий момент следует расценивать как стандартную терапию. При внутривенном введении препаратов железа доза легко рассчитывается с помощью онлайн-калькулятора RUSSCO<sup>22</sup>.

Корректировать дефицит железа необходимо до начала терапии ЭСП. При этом важно периодически

измерять уровни сывороточного ферритина и насыщения трансферрина железом. Не следует вводить препараты железа в дни, когда проводится химиотерапия.

У пациентов со злокачественными новообразованиями уровень эндогенного эритропоэтина, вырабатываемого почками, значительно ниже, чем у пациентов с анемией аналогичной выраженности при классическом железодефиците. Эритропоэтин – гормон, поддерживающий в крови нормальный уровень эритроцитов за счет стимуляции пролиферации и дифференциации клеток – предшественников эритроцитов.

Данные исследований эффективности рекомбинантного эритропоэтина (эпоэтина) показали, что эпоэтин обеспечивает более плавный и пролонгированный подъем уровня гемоглобина в отличие от гемотрансфузий<sup>23</sup>.

Показанием к применению эритропоэтинов при солидных опухолях и лимфомах является анемия у больных, получающих химиотерапию. Цель назначения эритропоэтинов заключается в уменьшении числа гемотрансфузий и предотвращении связанных с ними осложнений. Эритропоэтины показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л и наличии симптомов анемии. Больным, не получающим химиотерапию, назначать ЭСП нецелесообразно. Лечение эритропоэтинами проводится до достижения целевого уровня гемоглобина 120 г/л.

В настоящее время в Евросоюзе и России для лечения анемии при новообразованиях одобрен ряд рекомбинантных стимуляторов эритропоэза, одним из эффективных представителей которых является эпоэтин тета (Эпоратио)

<sup>19</sup> Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. 2004. Vol. 40. № 15. P. 2293–2306.

<sup>20</sup> Spivak J.L., Gascón P., Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology // Oncologist. 2009. Vol. 14. Suppl. 1. P. 43–56.

<sup>21</sup> Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis // Oncologist. 2008. Vol. 13. Suppl. 3. P. 21–26.

<sup>22</sup> www.rosconcoweb.ru.

<sup>23</sup> Osterborg A. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy in patients with cancer-related anaemia: what have we learned? // Med. Oncol. 1998. Vol. 15. Suppl. 1. P. S47–49.



# ЛОНКВЕКС (липэгфилграстим) – НОВЫЙ<sup>+</sup> гликопэгилированный Г-КСФ длительного действия.



**ЗАПЛАНИРОВАННЫЙ ЦИКЛ ХИМИОТЕРАПИИ**

О	Т	М	Е	Н	Е	Н													
П	Е	Р	Е	Н	Е	С	Е	Н											
П	О	Р	А	С	П	И	С	А	Н	И	Ю	*							

\* В обеих группах пациентов с раком молочной железы, получающих г-КСФ (липэгфилграстим, пэгфилграстим), химиотерапия была проведена в полном соответствии с протоколом.<sup>1</sup>

## Г-КСФ длительного действия для быстрого восстановления АЧН<sup>\*\*1</sup>

Среднее время до восстановления АЧН после 1 цикла химиотерапии составило 5,9 дня (СО ±3,4) у 94 пациентов<sup>\*\*\*</sup>, получивших 6 мг липэгфилграстима в течение 24 часов от момента завершения химиотерапии.<sup>1</sup>

\*\*АЧН: абсолютное число нейтрофилов. \*\*\*Популяция пациентов, выполнивших условия протокола исследования.

<sup>+</sup> Дата коммерческой доступности препарата Лонквекс июнь 2015 года

1. Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of lippegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC cancer 2013; 13: 386.

Для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам. Препарат рецептурного отпуска

**Лонквекс. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.**  
**Торговое название препарата:** Лонквекс. **Международное непатентованное название:** липэгфилграстим. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** лейкопоэза стимулятор. **Код АТХ:** L03AA14. **Показания к применению:** Уменьшение продолжительности нейтропении и снижение частоты возникновения фебрильной нейтропении вследствие миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к липэгфилграстиму (в т.ч. к колониестимулирующим факторам: филграстиму, пэгфилграстиму; Escherichia coli) или другим компонентам препарата; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** в виде однократной п/к инъекции в дозе 6 мг (один шприц) через 24 часа после окончания каждого цикла цитотоксической химиотерапии. **Побочное действие (Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению):** тромбоцитопения, лейкоцитоз, спленомегалия, симптомы разрыва селезенки - боль в верхнем левом квадранте живота, боль в верхней части левого плеча, разрыв селезенки, в отдельных случаях с летальным исходом, реакции гиперчувствительности, аллергические кожные реакции, крапивница, отек Квинке, головная боль, головокружение, тахикардия, кашель, одышка, интерстициальная пневмония, отек легких, инфильтраты в легких, фиброз легких, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), тошнота, боль в эпигастрии, эритема, кожная сыпь, зуд, реакция в месте инъекции (боль, гиперемия, уплотнение), алопеция, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), кожный васкулит, слабая или умеренная костная и мышечная боль, имеющая, как правило, переходящий характер, боль в суставах, боль в области шеи и грудной клетки, гипокалиемия, гипофосфатемия, обратимое повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, лихорадка, астения, быстрая утомляемость, снижение массы тела. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Рег. номер: ЛП-002515. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

# ЛОНКВЕКС

липэгфилграстим 6 мг

LQX-RU-00055-DOK

реклама



Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: Россия, 115054, Москва, ул.Валовая, д.35, Тел: +7 495 644-22-34, Факс: +7 495 644-22-35/36 www.teva.ru

НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛОНКВЕКС



(компания «Тева») <sup>24, 25</sup>. Эпоэтин тета – рекомбинантный человеческий эпоэтин, по биологической активности эквивалентный эндогенному эпоэтину. Эта уникальная молекула, не являющаяся биоаналогом, получена в клетках яичников китайского хомячка с помощью технологий рекомбинантной ДНК <sup>26</sup>. Уровень эффективности и переносимости препарата эпоэтин тета (Эпоратио) изучали в ряде исследований. В двойном слепом исследовании сравнивали эпоэтин тета и плацебо, а также оценивали профиль эффективности и безопасности препаратов эпоэтин тета и эпоэтин бета <sup>24</sup>. В исследовании приняли участие 223 пациента старше 18 лет с солидными опухолями и анемией, вызванной препаратами платины. Участники исследования в соотношении 1:1:1 были рандомизированы в группы эпоэтина тета, эпоэтина бета и плацебо.

Первичной конечной точкой считалось изменение уровня гемоглобина (увеличение > 20 г/л) в отсутствие трансфузий эритроцитарной массы в течение предыдущих четырех недель. Установлено, что нормальный уровень гемоглобина без трансфузий был статистически выше в группе эпоэтина тета по сравнению с таковым в группе плацебо и сопоставим с показателем в группе эпоэтина бета.

Аналогичное преимущество препарата эпоэтин тета перед плацебо по первичной конечной точке продемонстрировано еще в одном исследовании. В нем участвовали 177 пациентов старше 18 лет с неходжскинской лимфомой низкой степени злокачественности, хроническим лимфоцитарным лейкозом, множественной миеломой и анемией, получавших противоопухолевую химиотерапию <sup>25</sup>. Лечение препаратом эпоэтин тета приводило к статистически значимому росту

средних значений гемоглобина по сравнению с плацебо в обоих исследованиях.

Вторичная конечная точка представляла собой оценку средней недельной дозы на момент полного ответа. Результаты двух исследований показали, что средняя недельная доза на момент полного ответа уровня гемоглобина в группе эпоэтина тета была существенно ниже, чем в группе эпоэтина бета. У пациентов с полным ответом в группе эпоэтина тета доза 20 000 МЕ была достаточной для полного ответа гемоглобина у 52% пациентов, получавших химиотерапию препарата-

ми платины, и у 66,7% пациентов, получавших химиотерапию неплатиновыми препаратами. Общая частота нежелательных явлений была сопоставима во всех группах.

В заключение профессор И.А. Королева назвала преимущества стимуляторов эритропоэза перед трансфузией эритроцитов и основные риски. Последние сводятся к возникновению тромбозов, потенциальному снижению выживаемости при сокращении времени до прогрессирования болезни. Преимущество – отсутствие трансфузий и постепенное улучшение симптомов, связанных с анемией.

### Заключение

**Р**езюмируя сказанное, следует акцентировать внимание на нескольких важных моментах.

Во-первых, развитие фебрильной нейтропении и анемии в период химиотерапии злокачественных опухолей является серьезным осложнением, негативно влияющим на качество жизни и эффективность проводимого лечения <sup>7, 9</sup>.

Во-вторых, результаты исследования NADIR показали, что поддерживающая терапия липэгфилграстимом (Лонквексом) – новым гликопегилированным Г-КСФ пролонгированного действия характеризуется клинической эффективностью и переносимостью при первичной и вторичной профилактике ФН у больных с различными опухолями, получающих цитостатическую химиотерапию в условиях реальной клинической практики <sup>15</sup>.

В-третьих, данные фармакоэкономического исследования продемонстрировали, что липэгфилграстим (Лонквекс), обладая клинической эффективностью и наиболее низким коэффициентом

«затраты/эффективность», считается предпочтительной альтернативой доступным препаратам Г-КСФ <sup>16</sup>.

В-четвертых, множество факторов, лежащих в основе развития анемии, делает актуальным вопрос выбора оптимальной тактики лечения. Данные исследований рекомбинантного эритропоэтина – препарата эпоэтин тета показали его преимущество в увеличении уровня гемоглобина перед плацебо <sup>25</sup> и эффективность, сопоставимую с таковой эпоэтина бета <sup>24</sup>. Это может рассматриваться как возможность улучшения симптомов анемии без применения гемотрансфузий, а при рациональном применении в комплексе с препаратами железа и витаминами как резерв повышения эффективности противоопухолевой терапии.

*Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева», 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел. +7 (495) 644 22 34, факс +7 (495) 644 22 35, www.teva.ru. EPOR-RU-00070-DOK*

<sup>24</sup> Tjulandin S.A., Bias P, Elsässer R. et al. Epoetin theta in anaemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial // Arch. Drug Inf. 2010. Vol. 3. № 3. P. 45–53.

<sup>25</sup> Tjulandin S.A., Bias P, Elsässer R. et al. Epoetin theta with a new dosing schedule in anaemic cancer patients receiving nonplatinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial // Arch. Drug Inf. 2011. Vol. 4. № 3. P. 33–41.

<sup>26</sup> Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other 'follow-on' biologics: update on the European experiences // Am. J. Hematol. 2010. Vol. 85. № 10. P. 771–780.

# КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

8-10 ноября 2017, Москва

Конгресс-центр здания Правительства Москвы  
(ул. Новый Арбат 36/9, ст.м. «Краснопресненская», «Баррикадная»)

## Президент конгресса

член-корр. РАН Григорий Григорьевич Кармазановский

## Президент РОРР

проф. Валентин Евгеньевич Синицын

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество рентгенологов и радиологов

### ПРИ УЧАСТИИ

- European Society of Radioilogy
- Ассоциации медицинских физиков России
- Радиационно-онкологического сообщества
- Общества ядерной медицины
- Национального общества нейрорадиологов
- Общества интервенционных онкордиологов
- Общества торакальных радиологов
- Общества специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
- Российской ассоциации маммологов
- Санкт-Петербургского радиологического общества
- ОО «Человек и его здоровье»

## ОСНОВНАЯ ТЕМА

Абдоминальная рентгенология и радиология

## В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

- Заседание профильной комиссии по лучевой диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Заседания рабочих групп: клинические рекомендации в лучевой диагностике
- Школы и мастер-классы от представителей медицинской промышленности
- Конкурс молодых радиологов
- Сессии для рентгенлаборантов
- Студенческая олимпиада по лучевой диагностике
- Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных средств

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

Медицинская визуализация:

- заболевания ЖКТ и брюшной полости
- маммология, женское здоровье
- неврология и нейрохирургия
- фтизиатрия и пульмонология
- сердечно-сосудистые заболевания
- неотложная диагностика
- онкология
- педиатрия
- системные заболевания

Ядерная медицина

Медицинская физика

Лучевая терапия

Ультразвуковая диагностика

Интервенционная радиология

Радиобиология, радиохимия

Информационные технологии, телемедицина

Радиационная гигиена и лучевая безопасность

Тезисы публикуются бесплатно, с правилами оформления тезисов можете ознакомиться на сайте [congress-ph.ru](http://congress-ph.ru)

## ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ И ДАТЫ:

Подача заявок на доклады  
и публикацию тезисов  
до **1 сентября 2017 г.**

Гарантированное бронирование проживания в отеле  
до **15 сентября 2017 г.**



ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР КОНГРЕССА



INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

(812) 380-3155, 380-3156

[www.ics.spb.ru](http://www.ics.spb.ru)



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ



(812) 380-3153, 380-3154



[welcome@congress-ph.ru](mailto:welcome@congress-ph.ru)



[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)

реклама



# Новейшие исследования гормональной терапии распространенного РМЖ. Пришло ли время пересмотреть стандарты?

*Основными целями лечения метастатического рака молочной железы являются предупреждение прогрессирования и объективный контроль над заболеванием с использованием гормональной терапии. Гормонотерапия в отсутствие к ней резистентности считается эффективным методом лечения больных гормон-рецептор-позитивным раком даже при наличии висцеральных метастазов. На симпозиуме, организованном в рамках III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» (23 июня 2017 г.), ведущие российские специалисты-онкологи обсудили актуальные вопросы лечения гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы. По мнению экспертов, внедрение новых препаратов, относящихся к классу стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные к ним ткани, позволяет индивидуализировать тактику лечения больных метастатическим раком молочной железы, отдалает сроки прогрессирования заболевания и способствует увеличению общей выживаемости.*



Профессор, д.м.н.  
Т.Ю. Семиглазова

**З**аведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, профессор кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинско-

## Прошлое и настоящее гормональной терапии распространенного рака молочной железы

го университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА в начале выступления отметила, что рак молочной железы (РМЖ) – социально значимое заболевание, занимающее ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире. При этом 2/3 карцином молочной железы сохраняют зависимость от гормональной стимуляции. Рост опухоли стимулируется собственными эстрогенами. Среди многообразия видов РМЖ гормонозависимый подтип характеризуется более благоприятным течением и ответом на специфическую гормонотерапию. Даже при наличии висцеральных ме-

тастозов терапией выбора при гормонозависимом РМЖ остается гормональная. Химиотерапия применяется при быстро прогрессирующих формах РМЖ, сопровождающихся висцеральным кризом, в том числе развившимся во время предшествующих линий гормонотерапии, а также в гормонорезистентных случаях. Докладчик подчеркнула, что сохранение качества жизни при РМЖ – одна из важнейших задач терапии<sup>1</sup>. История гормонотерапии РМЖ насчитывает свыше 100 лет. За этот период было предложено множество методов гормонотерапии – от лучевой кастрации, применения андрогенов до использования антиэстрогенов,

<sup>1</sup> Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 97–122.



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

ингибиторов ароматазы и антипрогестивов. Особое место в истории гормонотерапии занимает открытие в 1962 г. E. Jensen эстроген-рецепторов (estrogen receptor, ER) в тканях-мишенях. Установленные впоследствии механизм активации ER и его роль в формировании пролиферативного сигнала позволили использовать определение количества ER для прогнозирования гормоночувствительности<sup>2</sup>.

Наиболее успешным считается лечение РМЖ с использованием антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. После первых попыток терапии РМЖ эстрогенами и андрогенами возникла гипотеза блокады ER в клетках с помощью антиэстрогенов. Антиэстрогены конкурентно связываются с внутриклеточными ER, препятствуют димеризации рецепторов и тем самым тормозят эстроген-опосредованную стимуляцию синтеза ДНК и репликацию клеток. С утверждения в 1977 г. Агентством по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов (Food and Drug Administration) тамоксифена, результаты эффективности которого впервые представил M. Cole в 1971 г., началась новая эра в лечении распространенного РМЖ. Минимальная по сравнению с прогестинами и другими препаратами токсичность определила выбор в пользу тамоксифена. Однако эффективность всех таргетных препаратов, в частности тамоксифена, зависит от повышенной экспрессии молекулярной мишени.

Наряду с тамоксифеном вторым значимым компонентом терапии больных гормон-рецептор-положительным РМЖ являются ингибиторы ароматазы третьего поколения. В ряде рандомизированных исследований эти препараты сравнивали с мегестролом ацетатом в первой и второй линиях гормонотерапии у пациенток в постменопаузе с распространенным РМЖ. Ингибиторы ароматазы показали статистически значимое преимущество перед мегестролом ацетатом в отношении эффективности и переносимости<sup>3</sup>.

Новый этап в лечении больных гормонозависимым РМЖ начался с момента внедрения чистых антиэстрогенов. Представитель этой группы фулвестрант относится к стероидным антиэстрогенам, производным эстрадиола. В отличие от тамоксифена он обеспечивает более полное ингибирование транскрипции эстрогензависимых генов и не обладает агонистической активностью<sup>4</sup>. Кроме того, удобный прием препарата позволяет пациентам поддерживать приверженность терапии на должном уровне: в клинической практике используется доза 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день первого месяца.

Изучению эффективности и безопасности фулвестранта посвящен ряд исследований. Так, в ранних клинических исследованиях III фазы (0020/0021) оценивали эффективность фулвестранта (Фазлодекс®) в сниженной дозе 250 мг ежемесячно

Благоприятный профиль безопасности и переносимость Фазлодекса позволяют больным раком молочной железы сохранять приемлемое качество жизни, что наряду с увеличением продолжительности жизни является одной из основных целей терапии

и ингибитора ароматазы третьего поколения (анастрозола) у постменопаузальных пациенток с ER-положительным метастатическим РМЖ, прогрессирующим на фоне адъювантной гормональной терапии или гормональной терапии первой линии. 428 больных принимали фулвестрант 250 мг, 423 – анастрозол. Как показали результаты, фулвестрант в дозе 250 мг в месяц не уступал анастрозолу по времени до прогрессирования заболевания<sup>5,6</sup>.

Результаты международного двойного слепого исследования CONFIRM (III фаза) в параллельных группах подтвердили предположения о повышении эффективности при увеличении дозы и послужили основанием для регистрации препарата фулвестрант в дозе 500 мг. В исследовании участвовали женщины в постменопаузе с ER-положительным статусом после адъювантной гормонотерапии или гормонотерапии первой линии тамоксифеном либо ингибиторами ароматазы. Препарат в дозе 500 мг не только вызывал значимое уменьшение риска про-

<sup>2</sup> Schettini F, Buono G, Cardalesi C. et al. Hormone Receptor/ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer: where we are now and where we are going // Cancer Treat. Rev. 2016. Vol. 46. P. 20–26.

<sup>3</sup> Buzdar A., Douma J., Davidson N. et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. № 14. P. 3357–3366.

<sup>4</sup> Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action // Br. J. Cancer. 2004. Vol. 90. Suppl. 1. P. S2–S6.

<sup>5</sup> Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials // Cancer. 2003. Vol. 98. № 2. P. 229–238.

<sup>6</sup> Howell A., Phippen J., Elledge R.M. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials // Cancer. 2005. Vol. 104. № 2. P. 236–239.

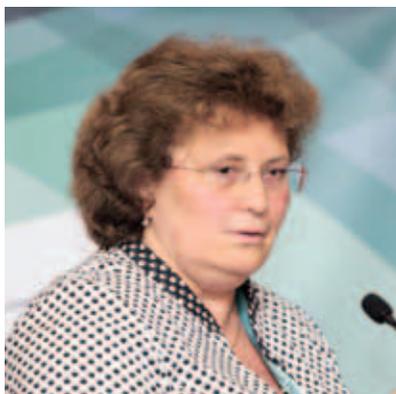


## III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»

грессирования заболевания, но практически не влиял на частоту возникновения нежелательных явлений и не приводил к изменению качества жизни пациенток<sup>7</sup>. Отсутствие перекрестной резистентности и различный механизм действия фулвестранта, тамоксифена и нестероидных ингибиторов ароматазы (анастрозола, летрозолола) создают уникальную возмож-

ность для широкого применения чистых антиэстрогенов у больных РМЖ. Установлено, что пациентки, отвечающие на терапию фулвестрантом, сохраняют чувствительность к последующей эндокринотерапии. Таким образом, Фазлодекс® является наиболее предпочтительной опцией в монотерапии больных гормонозависимым РМЖ. При

этом внутримышечное введение препарата один раз в месяц позволяет лучше контролировать лечение. Благоприятный профиль безопасности и переносимость Фазлодекса позволяют больным РМЖ сохранять приемлемое качество жизни, что наряду с увеличением продолжительности жизни является одной из основных целей терапии.



Профессор, д.м.н.  
М.М. Константинова

**З**аместитель директора по лечебной работе, главный врач Института хирургии им. А.В. Вишневского, д.м.н., профессор Мария Михайловна КОНСТАНТИНОВА

### Гормональная терапия первой линии. Результаты исследования III фазы FALCON

представила опубликованные в 2016 г. результаты исследования FALCON (III фаза). Предпосылками к его проведению послужили данные исследования FIRST (II фаза), в котором оценивали эффективность и безопасность фулвестранта 500 мг и анастрозола 1 мг в первой линии терапии больных метастатическим HER2-положительным РМЖ в менопаузе. Пациентки контрольной группы получали анастрозол 1 мг внутрь ежедневно, пациентки экспериментальной группы – фулвестрант 500 мг внутримышечно в 1-й, 14-й и 28-й день лечения, затем еже-

месячно. Лечение проводили до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой исследования была частота клинического эффекта, вторичными – медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), длительность объективного ответа и безопасность<sup>8</sup>. В группе фулвестранта медиана ВБП составила 23,4 месяца, в группе анастрозола – 13,1 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) – 54,1 и 48,4 месяца соответственно (рис. 1).

Максимальный клинический эффект от использования фулвестранта в первой линии терапии гормонозависимого РМЖ наблюдался у пациенток без висцеральных метастазов. Эти данные послужили основанием для проведения исследования FALCON (III фаза) – крупного международного многоцентрового исследования с участием 462 больных РМЖ из Северной и Южной Америки, Европы, Азии и Африки (средний возраст – 62–64 года). Перед исследователями стояла задача подтвердить результаты исследования FIRST. Чтобы установить превосходство фулвестранта перед анастрозолом в терапии первой линии при ER+/HER2-негативном метастатическом РМЖ у женщин в менопаузе, ранее не по-

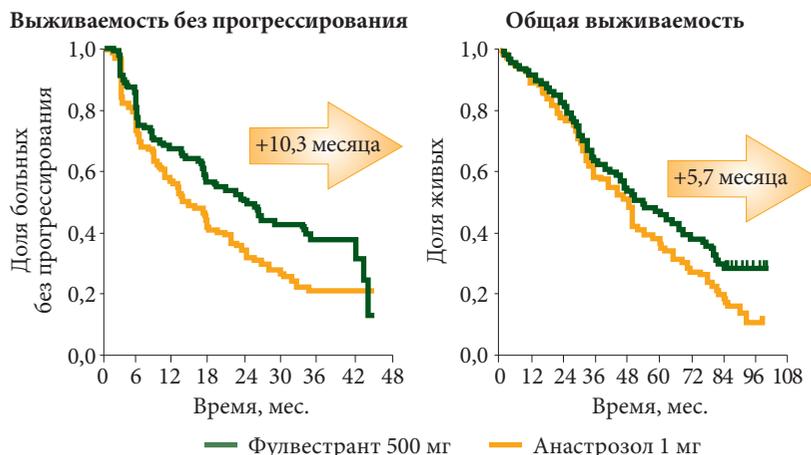


Рис. 1. Исследование FIRST: сравнительная эффективность фулвестранта и анастрозола в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости

<sup>7</sup> Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 30. P. 4594–4600.

<sup>8</sup> Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 27. P. 4530–4535.



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

лучавших эндокринной терапии, из группы анастрозола исключили больных, ранее применявших ингибиторы ароматазы в адъювантном режиме.

Первичной конечной точкой исследования была ВБП, вторичными – ОВ, продолжительность объективного ответа, ожидаемая продолжительность клинически значимого эффекта, качество жизни, безопасность.

Больных рандомизировали на две группы, одна из которых (n = 230) получала фулвестрант (500 мг внутримышечно в 1-й, 14-й, 28-й день, с последующим введением каждые 28 дней), другая (n = 232) – анастрозол (1 мг ежедневно, длительно). Не исключало и назначение химиотерапии. Критериями включения были постменопауза, местнораспространенный или метастатический РМЖ, гистологическое подтверждение ER+/HER2-негативного рака, функциональный статус 0–2, более одного измеряемого или неизмеряемого очага, а также не более одной линии химиотерапии. Критерии исключения: эндокринная терапия РМЖ в анамнезе, системная заместительная гормонотерапия с использованием эстрогенов менее чем за шесть месяцев до рандомизации, наличие угрожающих или висцеральных метастазов, лучевая терапия менее чем за 28 дней до начала исследования. В обеих группах отмечалась достаточно высокая частота больных с висцеральными поражениями (в группе фулвестранта – 135, группе анастрозола – 119). Медиана ВБП в группе фулвестранта составляла 16,6 месяца, в группе анастрозола – 13,8 месяца (p = 0,0488). Риск прогрессирования на фоне терапии фулвестрантом был на 20% ниже, чем при использовании анастрозола (рис. 2). При подгрупповом анализе показатель ВБП у больных, к началу лечения не имевших метастати-

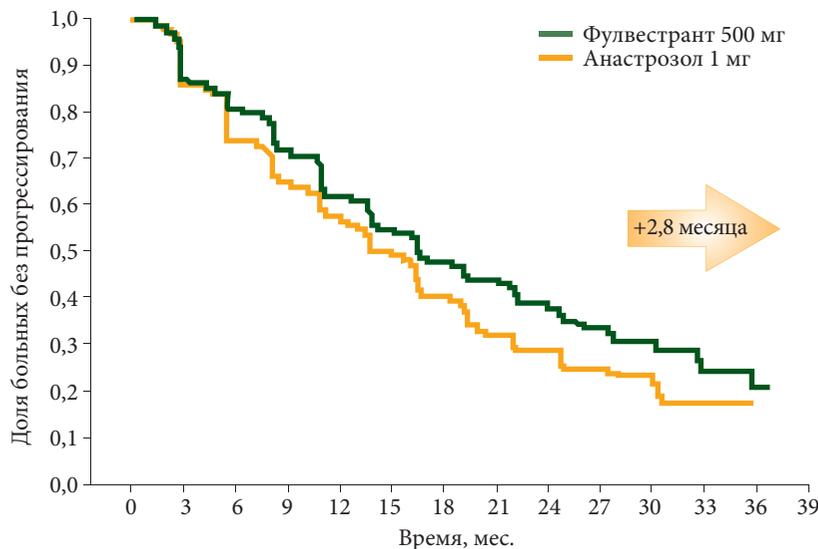


Рис. 2. Исследование FALCON: выживаемость без прогрессирования

ческого поражения печени и легких, достигал 22,3 и 13,8 месяца соответственно.

Результаты исследования показали статистически и клинически значимое преимущество фулвестранта перед анастрозолом в группе больных РМЖ без висцеральных метастазов. Риск прогрессирования в группе фулвестранта был на 41% ниже, чем в группе анастрозола.

Кроме того, анализ показателей ожидаемой ОВ пациенток без висцеральных метастазов (31% событий) в группе фулвестранта продемонстрировал тенденцию к снижению риска смерти.

Качество жизни пациенток в группах было сопоставимым. Профиль нежелательных явлений на фоне применения фулвестранта и анастрозола соответствовал известным данным о профиле безопасности этих препаратов. Различий между группами в отношении частоты серьезных нежелательных явлений и отмены терапии из-за развития нежелательных эффектов не выявлено. Среди нежелательных явлений чаще встречались артралгия (16,7% – в группе фулвестранта,

10,3% – в группе анастрозола) и приливы (11,4 и 10,3% соответственно). В заключение профессор М.М. Константинова подчеркнула, что к 2016 г. получены новые данные об эффективности фулвестранта в первой линии терапии пациенток в менопаузе с ER+/HER2-негативным метастатическим РМЖ, ранее не получавших гормонотерапии. В исследовании FALCON (III фаза) эффективность фулвестранта 500 мг в первой линии терапии в отношении ВБП и ОВ превосходила таковую анастрозола. Фулвестрант характеризуется низкой токсичностью, хорошей переносимостью и не снижает качество жизни больных. Преимущество фулвестранта 500 мг наиболее выражено у пациенток с невисцеральными метастазами.

Таким образом, данные последних исследований подтверждают эффективность фулвестранта у больных без висцеральных метастазов в ранних линиях эндокринной терапии. Для достижения максимального эффекта целесообразно назначение фулвестранта как наиболее эффективного препарата первой линии<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10063. P. 2997–3005.

ОНКОЛОГИЯ



## III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»



Профессор, д.м.н.  
Е.Н. Имянитов

По словам заведующего отделом биологии опухолевого роста Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, д.м.н., профессора кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, руководителя кафедры медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, члена-корреспондента РАН Евгения Наумовича ИМЯНИТОВА, эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия молочной железы, воздействуя на рецепторы. Первым селективным модулятором ER стал препарат тамоксифен, а также его аналоги. Препараты, относящиеся к селективным модуляторам, инактивируют ER посредством связывания. Однако, согласно результатам клинических исследований эффективности тамоксифена, связывание с рецептором не всегда приводит к инактивации ER-каскада. Например, в популяции больных РМЖ, у которых обнаружена активация онкогена HER2, тамоксифен неэффективен. Кроме того, в ходе лабораторных экспериментов наблюдалось парадоксальное увеличение активности ER. В результате последующего широко-

### Предпосылки к различиям в эффективности препаратов гормональной терапии

масштабного внедрения тамоксифена в клиническую практику удалось установить ограничения по его применению, что стимулировало разработку новых антиэстрогенных препаратов.

Согласно данным исследований, ингибитор секреции гонадотропинов гозерелин эффективен только до менопаузы, поскольку воздействует исключительно на продукцию эстрогенов в яичниках<sup>10</sup>. Больные РМЖ, у которых отсутствует эффект от терапии тамоксифеном и гозерелином, нуждаются в новых, более эффективных антиэстрогенных препаратах.

Ингибиторы ароматазы были разработаны для предотвращения синтеза эндогенных эстрогенов у женщин в пост- и пременопаузальном периоде со сниженной овариальной функцией. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (анастрозол, летрозол, эксеместан) оказывают сопоставимое клиническое действие и превосходят по эффективности тамоксифен в эндокринотерапии у женщин в постменопаузальном периоде с гормонозависимым РМЖ. В ряде случаев независимо от применяемых антиэстрогенных препаратов злокачественные опухоли молочной железы становятся рефрактерными к торможению действия эстрогена. Главной причиной гормональной резистентности клеток РМЖ считается функциональная инактивация гена ER.

Установлено также, что эстрогенная депривация приводит к селекции клеток, содержащих сенситизирующую мутацию в ER<sup>11</sup>.

Иными словами, применение тамоксифена не всегда сопровождается эффективным угнетением ER-каскада, присутствует также

парадоксальный активирующий эффект ER. При наличии активированной киназы препарат способствует фосфорилированию рецепторов. Именно поэтому тамоксифен неэффективен в лечении HER2-позитивного РМЖ. Препарат вызывает активацию пролиферативного каскада. В свою очередь под действием ингибиторов ароматазы возможна эстрогеннезависимая активация ER.

Современные подходы к эндокринотерапии гормонозависимого РМЖ рассматривают сигнальный каскад эстрогенов как мишень. При этом максимальную противоопухолевую эффективность демонстрируют препараты, воздействующие на ER, а не на механизмы их активации.

Фулвестрант – препарат для инактивации пролиферативного каскада, вызванного ER. В основе его действия лежит полный блок активации, димеризации и транслокации рецепторов в ядро клетки, расщепление рецепторов в лизосомах<sup>12</sup>.

В то время как механизм действия тамоксифена основан на антагонизме с ER, фулвестрант оказывает прямое разрушающее воздействие на ER. Тамоксифен действительно препятствует эстрогензависимой активации рецепторов, но в ответ на стимуляцию киназы рецептора провоцирует эту активацию. Ингибиторы ароматазы не влияют на киназную активацию рецепторов. В отличие от ингибиторов ароматазы фулвестрант подавляет как эстрогензависимую, так и эстрогеннезависимую активацию ER. Соответственно тамоксифен и ингибиторы ароматазы эффективны только в отношении отдельных компонентов сигнального каскада ER.

<sup>10</sup> Маммология. Национальное руководство / под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

<sup>11</sup> Toy W., Shen Y., Won H. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer // Nat. Genet. 2013. Vol. 45. № 12. P. 1439–1445.

<sup>12</sup> Patani N., Martin L.A. Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer // Mol. Cell. Endocrinol. 2014. Vol. 382. № 1. P. 683–694.



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

Результаты исследований продемонстрировали распространенность и клиническую значимость ESR1-мутаций у больных метастатическим РМЖ. Доказано, что мутация ESR1 – один из механизмов формирования эндокринной резистентности. Фулвестрант в комбинации с палбоциклибом разру-

шает ER независимо от наличия мутации<sup>13</sup>.

Профессор Е.Н. Имянитов отметил, что в отличие от других способов эндокринной терапии фулвестрант полностью блокирует активацию ER, их димеризацию и перенос в ядро клетки, тем самым подавляет все ER-опосредованные сигналы.

В клинических исследованиях эффективность фулвестранта превышала таковую других антагонистов каскада ER.

11 мая 2017 г. фулвестрант зарегистрирован на территории Российской Федерации в качестве первой линии эндокринной терапии распространенного РМЖ.

### Пришло ли время изменить парадигму гормональной терапии рака молочной железы?

**В**едущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Марина Борисовна СТЕНИНА обратила внимание аудитории на то, что РМЖ занимает в России первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женщин. Рациональная гормонотерапия пациенток с гормонозависимым РМЖ с использованием современных эффективных и безопасных препаратов способствует увеличению выживаемости, поддержанию приемлемого качества жизни.

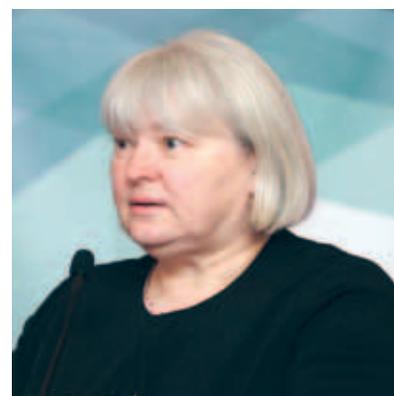
Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) 2016 г., у больных метастатическим РМЖ с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли основу гормонотерапии первой линии составляют ингибиторы ароматазы. Различий между ингибиторами ароматазы и тамоксифеном в показателях общей выживаемости нет. Кроме того, для гормонотерапии больных метастатическим РМЖ рекомендованы не-

стероидные ингибиторы ароматазы, такие как летрозол, анастрозол<sup>14</sup>.

При выборе варианта эндокринной терапии РМЖ следует учитывать предшествующую гормонотерапию, функцию яичников, профиль токсичности, сопутствующую патологию и биологические особенности опухоли.

Эффективность основных методов гормонотерапии при РМЖ изучали в ряде рандомизированных клинических исследований. Так, в исследовании FALCON (III фаза) перед учеными стояла задача подтвердить преимущество фулвестранта перед анастрозолом в отношении ВБП у больных местнораспространенным или метастатическим гормонозависимым РМЖ, не получавших ранее гормонотерапии. Максимальная эффективность терапии наблюдалась среди больных РМЖ с мягкотканными, костными метастатическими очагами и отсутствием висцеральных метастазов. В исследовании FALCON у больных без висцеральных метастазов показатели безрецидивной выживаемости на фоне лечения фулвестрантом составили 22,3 месяца.

Анализ данных продолжительности ВБП в зависимости от характе-



Д.м.н.  
М.Б. Стенина

ра метастазирования, основанный на результатах сравнительных исследований эффективности фулвестранта и анастрозола (FIRST и FALCON), продемонстрировал несомненное преимущество фулвестранта в группе больных без висцеральных метастазов.

В исследованиях FALCON, CONFIRM, PALOMA-3, BOLERO-2 было зафиксировано снижение эффективности гормонотерапии от первой к третьей линии, однако тенденция к преимуществу результатов лечения у больных без висцеральных метастазов сохранялась<sup>15, 16</sup>.

Согласно данным исследований, терапия метастатического РМЖ фулвестрантом значительно улучшает контроль заболевания без ущерба для здоровья больных, предупрежда-

<sup>13</sup> Niu J., Andres G., Kramer K. et al. Incidence and clinical significance of ESR1 mutations in heavily pretreated metastatic breast cancer patients // *Onco Targets Ther.* 2015. Vol. 8. P. 3323–3328.

<sup>14</sup> Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. № 25. P. 3069–3103.

<sup>15</sup> Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. № 4. P. 425–439.

<sup>16</sup> Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I. et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis // *Adv. Ther.* 2013. Vol. 30. № 10. P. 870–884.



## III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»

дает прогрессирование заболевания, сохраняя при этом качество жизни. На основании полученных данных Минздрав России зарегистрировал новые показания для применения фулвестранта (Фазлодек®). Препарат рекомендован для лечения местнораспространенного или метастатического ER-положительного РМЖ у женщин в постменопаузе, не получавших эндокринной терапии, а также при рецидиве во время или после проведения адъювантной эндокринной терапии либо при прогрессировании заболевания на фоне гормонотерапии. Таким образом, сегодня Фазлодек® на законных основаниях занимает лидирующую позицию в первой линии терапии метастатического ER-положительного РМЖ.

По словам докладчика, в настоящее время проводятся активные исследования ингибиторов циклинзависимых киназ. Включение препаратов этого класса в схему эндокринной терапии РМЖ позволит задерживать формирование резистентности к антагонистам сигнального каскада эстрогенов.

Как известно, рак характеризуется потерей контроля над клеточным циклом. Регуляция клеточного цикла осуществляется белками – циклинами. Их роль заключается в активации ферментов, так называемых циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinases, CDK). Гиперактивация CDK4/6 характерна для множества злокачественных опухолей, в том числе ER-положительного РМЖ, и приводит к утрате пролиферативного контроля.

Палбоциклиб – пероральный ингибитор CDK4/6 препятствует синтезу ДНК путем ареста перехода клетки из G1 в S фазу, *in vivo* наиболее эффективно угнетает рост клеточных линий люминального РМЖ.

Среди работ, посвященных изучению новых препаратов для лечения РМЖ, особый интерес вызывают результаты серии исследований PALOMA. В плацебо-контролируемом исследовании

PALOMA-2 (III фаза) палбоциклиб в сочетании с ингибитором ароматазы летрозолом в первой линии терапии показал хорошие результаты в отношении медианы ВВП у женщин в менопаузе с распространенным ER-положительным HER2-негативным РМЖ. По оценке исследователей, время до прогрессирования в группе больных, получавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом, составило 24,8 месяца<sup>17</sup>. Можно сказать, что эффективность комбинированного режима «палбоциклиб + летрозол» оказалась сопоставима с эффективностью монотерапии фулвестрантом в исследовании FALCON в подгруппе пациенток без висцеральных метастазов<sup>9</sup>. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PALOMA-3 (III фаза) участвовала 521 больная диссеминированным гормонозависимым HER2-негативным РМЖ, получавшая ранее одну линию гормонотерапии по поводу метастатической болезни. Пациенток рандомизировали на группы комбинированной гормонотерапии (фулвестрант + палбоциклиб) и монотерапии фулвестрантом. Медиана безрецидивной выживаемости составила 9,2 месяца в группе комбинированной гормонотерапии (фулвестрант + палбоциклиб) и 3,7 месяца в группе монотерапии фулвестрантом. Добавление палбоциклиба не повлияло на увеличение токсичности проводимого лечения. Данные исследования PALOMA-3 позволяют считать комбинацию палбоциклиба и фулвестранта эффективным режимом гормонотерапии второй линии<sup>18</sup>. Таким образом, в исследовании PALOMA палбоциклиб статистически значимо увеличивал медиану ВВП у больных метастатическим РМЖ. В сочетании с летрозолом в первой линии гормонотерапии и фулвестрантом во второй палбоциклиб продемонстрировал преимущества.

Как отметила М.Б. Стенина, анализ результатов исследований показывает необходимость совершенствования критериев отбора больных для того или иного метода лекарственной терапии РМЖ. Отвечая на вопрос о необходимости изменения парадигмы гормонотерапии, докладчик подчеркнула, что сегодня подходы к гормонотерапии пациенток с РМЖ основываются не только на знании закономерностей патогенеза и течения болезни, но и на доказательной базе, сформированной по результатам клинических исследований.

В настоящее время новые показания для применения фулвестранта расширяют возможности лечения женщин в постменопаузе с ER-положительным местнораспространенным или метастатическим РМЖ на ранних этапах.

### Заключение

**Ф**улвестрант (Фазлодек®, компания «АстраЗенека») – представитель нового класса стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные ткани. По сравнению с нестероидными антиэстрогенными препаратами и другими модуляторами экспрессии ER фулвестрант характеризуется более высокой аффинностью к ER. Препарат действует как высоко-селективный антагонист ER, полностью блокирует эффекты эстрогенов и не проявляет при этом эстрогеноподобной активности. Фазлодек® отличают благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость и отсутствие серьезных побочных реакций. Препарат способствует повышению общей выживаемости, отодвигает сроки прогрессирования заболевания и позволяет сохранить больным метастатическим РМЖ качество жизни. ☺

<sup>17</sup> Finn R.S., Martin M., Rugo H. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 20. P. 1925–1936.

<sup>18</sup> Turner N.C., Ro J., André F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 3. P. 209–219.



# НОВОЕ ПРЕД НАЗНАЧЕНИЕ

## Фазлодекс®

Фулвестрант

*Теперь и для первой линии  
гормональной терапии  
распространенного рака  
молочной железы<sup>1</sup>*

Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛС-000855. Торговое название препарата: Фазлодекс®. Международное непатентованное название: фулвестрант. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения. Показания к применению: **местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе: ранее не получавших эндокринную терапию; при рецидиве на фоне или после адъювантной эндокринной терапии или при прогрессировании на фоне эндокринной терапии.** Противопоказания: повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции почек и печени. Способ применения и дозы: внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. Взрослые пациенты женского пола (включая пожилой возраст): рекомендуемая доза – 500 мг 1 раз в месяц. Первый месяц терапии: 500 мг 2 раза в месяц (второе введение – через 2 недели после первой дозы препарата). Дозировку у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. Побочное действие: Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1 - <10\%$ ); нечасто ( $\geq 0,1 - <1\%$ ). Со стороны крови и лимфатической системы: часто – снижение числа тромбоцитов. Со стороны иммунной системы: очень часто – реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница). Со стороны нервной системы: часто – головная боль. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – рвота, диарея, анорексия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – ощущение жара ("приливы"); часто – тромбоз боли. Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в суставах и скелетно-мышечная боль (включает артралгию, менее часто скелетно-мышечную боль, боль в спине, миалгию и боли в конечностях). Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения, реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженные транзиторные боль и воспаление (кроме кровотечения в месте введения, гематомы в месте введения, ишиаса, невралгии и периферической нейропатии); часто – периферическая нейропатия, ишиас; нечасто – кровотечение, гематома в месте введения, невралгия. Со стороны мочеполовой системы: часто – инфекции мочевыводящих путей, вагинальные кровотечения; нечасто – вагинальный кандидоз, бели. Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности "печёночных" ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы); часто – повышение концентрации билирубина; нечасто – печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Дата утверждения – 11.05.2017

<sup>1</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фазлодекс® (раствор для внутримышечного введения) с учетом изменений 1—5. Регистрационное удостоверение ЛС-000855 от 06.08.2010.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ FAS\_1043619.011\_01/06/2017

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

AstraZeneca 



# Ксофиго – новое звено в эффективной последовательной схеме лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

*Несмотря на предшествующее лечение, в том числе хирургическую или гормональную кастрацию с последующей химиотерапией, у многих пациентов рак предстательной железы прогрессирует. Показатели распространенности запущенных форм и смертности от данного заболевания остаются высокими. На XII Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 5 октября 2017 г.) были представлены новые эффективные методы лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с помощью низкочастотного альфа-излучения высокой мощности, которое, выборочно фиксируясь на тканях опухоли, останавливает злокачественный процесс.*



Профессор, д.м.н.  
В.Б. Матвеев

Симпозиум открыл член-корреспондент РАН, президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением урологии НИИ клинической онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор Всеволод Борисович МАТВЕЕВ. Он проанализировал современные методы лечения кастрационно-резистентного рака

## Лечение кастрационно-резистентного рака предстательной железы

предстательной железы (КРРПЖ), акцентировав внимание аудитории на том, что у большинства пациентов с диссеминированным опухолевым процессом в предстательной железе после гормональной терапии заболевание постепенно прогрессирует в форме КРРПЖ.

К критериям КРРПЖ относятся:

- кастрационный уровень тестостерона менее 50 нг/дл, или 1,7 нмоль/л;
- три последовательных повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) с интервалом не менее одной недели, с двумя 50-процентными увеличениями выше надира при уровне ПСА > 2 нг/мл;
- радиологическое прогрессирование: появление двух и более очагов, по данным радиоизо-

топного сканирования скелета, или увеличение мягкотканного компонента, согласно критериям оценки ответа опухоли на лечение (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST).

Терапия пациентов с КРРПЖ направлена на подавление патогенетических механизмов развития гормонорезистентности. В России в первой линии терапии применяют доцетаксел, абиратерон и энзалутамид.

Доцетаксел – первый цитотоксический препарат, продемонстрировавший преимущество в отношении медианы общей выживаемости у пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим КРРПЖ.

В исследовании TAX 327 участвовали больные метастатическим



## Сателлитный симпозиум компании Bayer

КРППЖ с уровнем тестостерона менее 50 нг/мл, признаками прогрессирования опухолевого процесса, не получавшие антиандрогенов в течение шести недель до начала лечения<sup>1</sup>. Участники исследования были рандомизированы на три группы:

- ✓ доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели, десять курсов и преднизолона 5 мг два раза в день постоянно;
- ✓ доцетаксела 30 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, пять недель, повторный курс на седьмой неделе, пять курсов и преднизолона 5 мг два раза в день постоянно;
- ✓ митоксантрона 12 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели, десять курсов и преднизолона 5 мг два раза в день постоянно.

На фоне применения доцетаксела достоверно увеличилась общая продолжительность жизни пациентов. Помимо этого были достигнуты вторичные цели: уменьшение болевого синдрома и уровня ПСА, объективный ответ при наличии мягкотканых метастазов. Цитотоксические химиопрепараты характеризуются определенной токсичностью. Согласно данным исследования, в результате гематологической токсичности доцетаксела у пациентов развивалась нейтропения. Тяжелая форма нейтропении – фебрильная нейтропения зарегистрирована только в 2,7% случаев. Ни одного смертельного исхода от сепсиса в группах пациентов, принимавших доцетаксел, не зафиксировано. С негематологической токсичностью, как правило, были связаны слабость, тошнота и диарея.

Кабазитаксел, относящийся к группе таксанов, разработан специально для преодоления резистентности клеток предстательной

железы к доцетакселу. Кабазитаксел активен в отношении чувствительных к доцетакселу опухолей. Кроме того, препарат продемонстрировал активность в отношении опухолевых моделей, не чувствительных к химиотерапии, включая доцетаксел.

В клиническом исследовании TROPIC (фаза III) у больных метастатическим КРППЖ с прогрессированием после предшествующей химиотерапии на основе доцетаксела сравнивали эффективность комбинации кабазитаксела и преднизона/преднизолона и комбинации активного препарата митоксантрона и преднизона/преднизолона. В исследовании участвовали пациенты с обширным метастатическим поражением костей (80%), каждый четвертый больной имел висцеральные метастазы.

Согласно полученным данным, по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизона/преднизолона применение комбинации кабазитаксела и преднизона/преднизолона позволило достоверно снизить риск смерти на 30% ( $p < 0,0001$ ) и клинически значимо увеличить медиану общей выживаемости с 12,7 до 15,1 месяца. Кроме того, при использовании кабазитаксела и преднизона/преднизолона достоверно увеличилась медиана выживаемости без прогрессирования – 2,8 месяца (1,4 месяца в группе митоксантрона и преднизона/преднизолона) ( $p < 0,0001$ )<sup>2</sup>.

Самыми частыми гематологическими неблагоприятными явлениями 3–4-й степени при применении кабазитаксела были нейтропения (81,7%) и фебрильная нейтропения (7,5%), негематологическими – тошнота (1,9%), рвота (1,9%) и диарея (6%).

Попытки улучшить результаты лечения больных метастатическим КРППЖ подтолкнули ученых к проведению рандомизированного открытого исследования FIRSTANA. В нем сравнивали два режима терапии кабазитакселом 20 и 25 мг/м<sup>2</sup> на фоне стандартного назначения доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> в первой линии терапии. Медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости между группами оказались сопоставимы. Однако в группе пациентов, получавших кабазитаксел 25 мг/м<sup>2</sup>, частота объективных ответов была достоверно выше<sup>3</sup>.

Таким образом, доцетаксел остается препаратом первой линии терапии, а кабазитаксел – препаратом второй линии химиотерапии у пациентов с метастатическим КРППЖ.

При КРППЖ применяют специфический ингибитор биосинтеза тестостерона – абиратерона ацетат. Являясь предшественником действующего вещества абиратерона, ингибирующего цитохром P450 c17 (CYP17), абиратерона ацетат подавляет синтез андрогенов в надпочечниках, яичках и непосредственно в ткани предстательной железы. При использовании абиратерона достоверно увеличивается общая выживаемость, уменьшаются болевой синдром и количество костных осложнений. Препарат хорошо переносится пациентами.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании COU-AA-301 (фаза II) с участием больных метастатическим КРППЖ, ранее получавших таксаны, в группе абиратерона ацетата медиана общей выживаемости достигла 14,8 месяца. В группе плацебо этот показатель составил 10,9 ме-

<sup>1</sup> Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 242–245.

<sup>2</sup> De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9747. P. 1147–1154.

<sup>3</sup> Sartor A.O. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a three-arm phase III study (FIRSTANA) // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. Suppl. Abstr. 5006.

Онкология



сяца. Показано, что абиратерон значительно снижает болевой синдром и увеличивает период до развития костных метастазов. Нежелательные явления, как правило, связаны с последствиями усиления выработки альдостерона в надпочечниках, что клинически выражается задержкой жидкости, артериальной гипертензией, гипокалиемией<sup>4</sup>.

В исследовании COU-AA-302 (фаза III) изучали эффективность и безопасность абиратерона ацетата в первой линии терапии у пациентов с метастатическим КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапии. Пациентам первой группы назначали абиратерон и преднизолон, второй – плацебо и преднизолон. В отличие от второй группы в первой достоверно снизился риск смерти. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе абиратерона в два раза превысила таковую в группе плацебо – 16,5 против 8,2 месяца соответственно<sup>5</sup>.

Сказанное свидетельствует о наличии предпосылок для назначения абиратерона не только во второй, но и в первой линии терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ.

Энзалутамид – мощный ингибитор андрогенных рецепторов, блокирующий несколько этапов сигнального пути андрогенных рецепторов. Он характеризуется высокой аффинностью к андрогенным рецепторам, способностью ингибировать их транслокацию в ядро клетки и блокировать свя-

зывание андрогенных рецепторов с ДНК, предупреждая модуляцию экспрессии гена.

Эффективность энзалутамида изучали в ряде клинических исследований.

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании AFFIRM (фаза III) участвовали 1199 пациентов с прогрессирующим метастатическим КРРПЖ, ранее применявших доцетаксел. Первичная цель исследования – общая выживаемость пациентов на фоне приема энзалутамида по сравнению с группой плацебо. На фоне применения энзалутамида отмечалось статистически достоверное увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с плацебо – на 4,8 месяца и снижение риска прогрессирования – на 60%, согласно результатам рентгенологического исследования. У пациентов, получавших энзалутамид, риск прогрессирования боли уменьшился на 44%<sup>6</sup>.

В плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании PREVAIL (фаза III) изучали безопасность и эффективность энзалутамида в первой линии терапии 1717 пациентов с прогрессирующим метастатическим КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапии<sup>7</sup>. По сравнению с группой плацебо в группе энзалутамида зафиксированы увеличение медианы радиологической выживаемости без прогрессирования и достоверное увеличение общей выживаемости.

На основании данных исследований препарат энзалутамид включен в стандарты лечения метастатического КРРПЖ.

В клинической онкологической практике используются разные варианты радиоизотопной терапии. По словам профессора В.Б. Матвеева, исторически тропные к костной ткани изотопы изучались в клинических исследованиях как средство купирования болевого синдрома при костных метастазах. В клинической практике применяются стронций-89 и самарий-153 – тропные к костной ткани изотопы с бета-излучением. Однако вследствие относительно длинной волны излучения бета-частиц при использовании бета-изотопов поражается костный мозг. От бета-частиц альфа-излучатели отличаются максимальной длиной волны, которая обычно не превышает 100 нм. Отношение дозы облучения костной ткани к костному мозгу может быть потенциально увеличено в три раза при замене бета-излучателя на альфа-излучатель<sup>8</sup>.

Альфа-излучатель радий-223, действующий как остеотропный агент, характеризуется хорошим гематологическим профилем токсичности. Период полураспада радия-223 – 11,4 дня, что выгодно отличает его от других представителей альфа-излучателей, таких как радий-226 (1601 год)<sup>9</sup>.

Препарат радия-223 (Ra-223) применяли в рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании ALSYMPCA

<sup>4</sup> Fizazi K., Scher H., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 10. P. 983–992.

<sup>5</sup> Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 2. P. 152–160.

<sup>6</sup> Sternberg C.N., de Bono J.S., Chi K.N. et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. № 2. P. 429–434.

<sup>7</sup> Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 5. P. 424–433.

<sup>8</sup> Henriksen G., Bristol K., Bruland Ø.S. et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223)Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. № 11. P. 3120–3125.

<sup>9</sup> Vapiwala N., Glatstein E. Fighting prostate cancer with radium-223 – not your Madame's isotope // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 3. P. 276–278.



## Сателлитный симпозиум компании Bayer

(фаза III) у больных метастатическим КРРПЖ с симптоматическими костными метастазами. Результаты показали значимое увеличение общей выживаемости в группе пациентов, получавших терапию Ra-223, по сравнению с плацебо (14,9 и 11,3 месяца соответственно). Кроме того, показатели выживаемости не зависели от предшествующей химиотерапии доцетакселом<sup>10</sup>. На основании подтвержденной в исследовании

эффективности Ra-223 (Ксофиго) в лечении больных метастатическим КРРПЖ препарат включен в рекомендации ведущих медицинских сообществ, таких как Европейское общество медицинской онкологии (ESMO), Национальная всеобъемлющая онкологическая сеть США (NCCN), Европейская ассоциация урологов (EAU). В заключение профессор В.Б. Матвеев подчеркнул, что методы лечения КРРПЖ с каждым

годом совершенствуются, поэтому нельзя определить оптимальную последовательность назначения новых препаратов. Лечение пациентов с КРРПЖ требует персонализированного подхода. В отсутствие доказанных преимуществ той или иной последовательности предпочтение надо отдавать наименее токсичному и хорошо переносимому препарату в качестве терапии первой линии.

### Ra-223: механизм действия. Исследование ALSYMPCA

Доктор Joan CARLES из отделения онкологии Университетской клиники Валь д'Эброн (Барселона, Испания) (Vall d'Hebron University Hospital, Oncology Department) в своем докладе затронул вопросы таргетной терапии метастатического КРРПЖ альфа-частицами. Он подчеркнул, что за последние несколько лет лечение рака, особенно рака предстательной железы, существенно изменилось. Сегодня известно, что таргетная альфа-терапия при ее минимальной токсичности обеспечивает доставку системного излучения выборочно к раковым клеткам и микроокружению опухоли для контроля рака<sup>11</sup>.

Препарат на основе радия хлорида (Ra-223) обладает уникальным механизмом действия и эффективен при метастатическом КРРПЖ. Важным свойством препарата является способность связываться с ионами кальция. В организме кальций концентрируется прежде всего в костной ткани. Ra-223, внедряясь в кристаллы гидроксипатита – основного минерального

вещества ткани, направленно воздействует на метастазы в кости.

По данным исследований, у больных КРРПЖ с метастазами в костной ткани однократная инъекция Ra-223 незамедлительно воздействует на опухолевые клетки, остеобласты и остеокласты. Высокий уровень линейной передачи энергии альфа-излучателей обеспечивает высокую частоту разрывов двухцепочечных ДНК в прилегающих опухолевых клетках. Как следствие – мощный цитотоксический эффект уже через 24 часа после введения Ra-223<sup>12</sup>. Таргетное воздействие препарата Ra-223 (Ксофиго) на опухолевые клетки обусловлено наличием источника альфа-лучей низкой частоты и высокой мощности. Докладчик проанализировал результаты международного проспективного рандомизированного исследования ALSYMPCA (фаза III).

В исследовании участвовал 921 больной метастатическим КРРПЖ с симптоматическими костными метастазами. Критериями включения в исследование были на-



Dr. J. Carles

личие, по данным визуализации, более двух метастазов в скелете, отсутствие висцеральных метастазов. В исследовании участвовали так называемые хемонаивные пациенты и те, кто ранее получал химиотерапию доцетакселом. Больных рандомизировали на две группы – группу Ra-223 (Ксофиго) 50 КБк/кг (шесть инъекций с четырехнедельным интервалом) и наилучшей стандартной терапии и группу плацебо и стандартного лечения<sup>13</sup>. Первичная конечная точка исследования – общая выживаемость, ключевые вторичные конечные точки – время до первого симптомного события со сторо-

<sup>10</sup> Vogelzang N.J., Helle S.I., Johannessen D.C. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases who did or did not receive prior docetaxel (D) in the phase III ALSYMPCA trial // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. 5068.

<sup>11</sup> Dekempeneer Y., Keyaerts M., Krasniqi A. et al. Targeted alpha therapy using short-lived alpha-particles and the promise of nanobodies as targeting vehicle // Expert. Opin. Biol. Ther. 2016. Vol. 16. № 8. P. 1035–1047.

<sup>12</sup> Suominen M.I., Rissanen J.P., Kähkönen R. et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis // J. Natl. Cancer Inst. 2013. Vol. 105. № 12. P. 908–916.

<sup>13</sup> Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 3. P. 213–223.

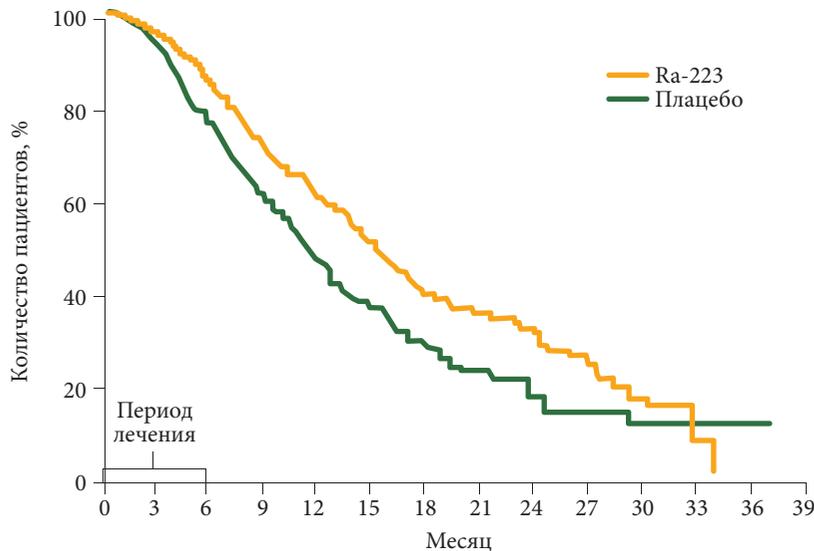


Рис. 1. Результаты исследования ALSYMPCA (III фаза): общая выживаемость

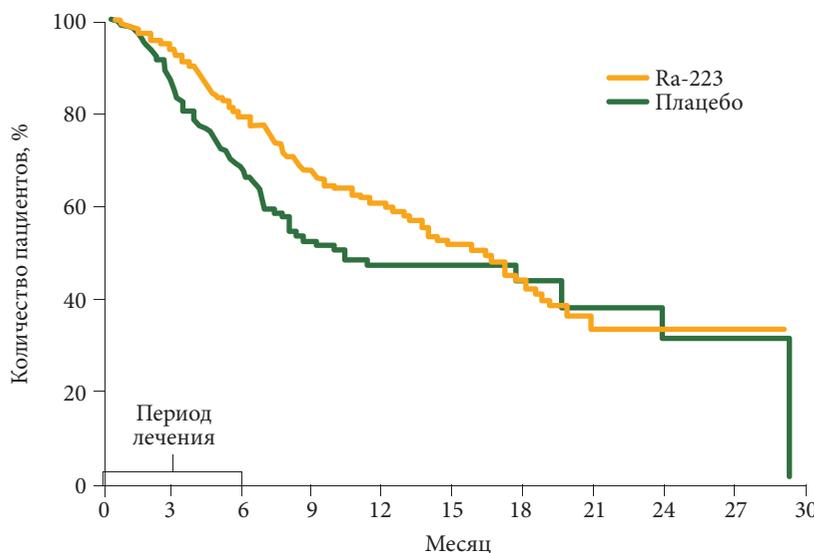


Рис. 2. Результаты исследования ALSYMPCA (III фаза): время до первого симптомного события со стороны скелета

ны скелета (ССС), безопасность, уровень качества жизни. В исследовании ALSYMPCA на фоне приема препарата Ra-223 медиана общей выживаемости увеличилась на 3,6 месяца (рис. 1). При этом эффективность и безопасность не зависели от предшествующего назначения доцетаксела. Время до первого СССР после при-

менения Ra-223 превысило таковое при использовании плацебо – 15,6 и 9,8 месяца соответственно (рис. 2). Оценка качества жизни больных метастатическим КРПЖ с помощью модульного опросника FACT-P продемонстрировала, что в большинстве случаев снизилась интенсивность болевого синдрома

и улучшилось общее самочувствие. На фоне применения Ксофиги отмечались в основном легкие и незначительные побочные эффекты. «Результаты рандомизированного исследования наглядно показали, что пациенты, получавшие экспериментальное лечение препаратом Ксофиги, подвергались токсичности в меньшей степени, чем больные, применявшие плацебо. Это очень важно для показаний безопасности и эффективности препарата», – констатировал доктор J. Carles.

Результаты исследования ALSYMPCA были подтверждены в международном проспективном открытом исследовании EAP (фаза IIIb), проведенном в США в условиях реальной клинической практики. В исследовании участвовали пациенты с метастатическим КРПЖ как с симптомами костных метастазов, так и без симптомов. В исследование не включались пациенты с метастазами в легких и головном мозге. Больным назначали Ra-223 – шесть инъекций с четырехнедельным интервалом, а также стандартную терапию<sup>14</sup>. Ключевыми конечными точками исследования были безопасность терапии Ra-223, качество жизни пациентов, общая выживаемость. По окончании терапии осуществлялось шестимесячное наблюдение за пациентами для оценки безопасности.

В исследовании EAP в целом зафиксирована хорошая переносимость препарата Ra-223. Проблем с безопасностью терапии, отличных от таковых в исследовании ALSYMPCA, не наблюдалось. Медианы общей выживаемости в исследованиях EAP и ALSYMPCA были сопоставимы – 16 и 14,9 месяца соответственно.

Предварительные данные ретроспективных анализов продемонстрировали улучшение показателей общей выживаемости у пациентов, получавших Ra-223 и сопутствующую терапию деносуабом или

<sup>14</sup> Saad F. Radium-223 in an international early access program (EAP): effects of concomitant medication on overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRCP) patients // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 15. Abstr. 5034.



## Сателлитный симпозиум компании Bayer

абиратероном. Полученные данные требуют дальнейшего изучения и подтверждения в клинических исследованиях.

Докладчик рассмотрел тактику лечения метастатического КРРПЖ на конкретных примерах.

Больной А., 83 года. Диагноз: ранняя стадия метастатического КРРПЖ. В августе 1993 г. отмечалось повышение уровня ПСА до 13 нг/мл. У пациента выявлена аденокарцинома. Индекс Глисона – 7 (4 + 3). Выполнена радикальная простатэктомия (ТЗaN0M0). Через три месяца после операции уровень ПСА снизился относительно исходного. В апреле 1996 г. имел место рецидив, уровень ПСА увеличился до 4,5 нг/мл. Проведена консервативная лучевая терапия тазовой области. Уровень ПСА по окончании терапии – 0,4 нг/мл. Спустя два года вновь наблюдалось повышение уровня ПСА до 12 нг/мл. Больному выполнена интермиттирующая антиандрогенная терапия с последующим биохимическим ответом – ПСА – 0,5 нг/мл. В марте 2012 г. уровень ПСА увеличился до 4,4 нг/мл. Пациенту проведена биопсия, подтверждено наличие аденокарциномы – рецидив рака предстательной железы. Назначены паллиативная лучевая терапия седалищно-лобковой области и продолжение антиандрогенной терапии. Из-за развития метастатического КРРПЖ у пациента с поражением костей в июле 2013 г. начата терапия препаратом Ra-223. Уже после второго цикла его при-

ема болевой синдром был купирован. После четвертого цикла уровни щелочной фосфатазы и ПСА составили 83 Ед/л и 0,2 нг/мл соответственно. В январе 2014 г. по завершении терапии препаратом Ra-223 у больного отмечалось стабильное состояние. В июне 2015 г. у пациента возникла боль в спине. Проведена паллиативная лучевая терапия на метастаз в области спины. В ноябре 2016 г. зафиксировано клиническое прогрессирование заболевания (ПСА – 11,6 нг/мл, щелочная фосфатаза – 104 Ед/л, кальций – 9,4 мг/дл). Назначена терапия энзалутамидом, на фоне которой общее состояние больного улучшилось, боль в спине исчезла. На данный момент больной находится в стабильном состоянии.

Больной С., 59 лет. В декабре 2014 г. появилась боль в пояснице. Уровень ПСА – 1,1 нг/мл, щелочной фосфатазы – 2028 Ед/л, кальция – 9 мг/дл. Сцинтиграфия скелета и компьютерная томография продемонстрировали наличие метастазов в кости. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила компрессию нервных корешков S1–S2. Диагноз: поздняя стадия метастатического КРРПЖ. По результатам биопсии – индекс Глисона 4 + 4. Пациенту назначены антиандрогенная терапия, лучевая терапия на область крестца. В феврале 2015 г. симптомы заболевания отсутствовали. Больной начал получать доцетаксел (75 мг/м<sup>2</sup>). Уровень тестостерона – 28,76 нмоль/л, ПСА – 277 нг/мл. В мае 2015 г.

у пациента развились обусловленные химиотерапией алопеция 2-й степени и нейропатия 1-й степени. Он получил шесть циклов доцетаксела. Уровень тестостерона – 17 нмоль/л, ПСА – 10 нг/мл. В декабре 2015 г., по данным сцинтиграфии и анализов крови, отмечалось прогрессирование заболевания (ПСА – 587,45 нг/мл, щелочная фосфатаза – 1112 Ед/л). Пациенту назначили кабазитаксел 25 мг/м<sup>2</sup>. На фоне терапии уровни ПСА и щелочной фосфатазы снизились. Данные сцинтиграфии свидетельствовали о стабильном состоянии. Результаты компьютерной томографии (КТ) показали отсутствие метастазов в лимфатических узлах и внутренних органах. Однако после начала очередного прогрессирования метастатического процесса больному назначили терапию препаратом Ra-223. После начала терапии болевой синдром и симптомы заболевания были купированы. Пациент продолжает работать и сохраняет повседневную активность. Данные сцинтиграфии скелета и компьютерной томографии показали отсутствие новых метастазов.

Таким образом, результаты проведенных исследований и клинический опыт показывают, что у пациентов с метастатическим раком предстательной железы на фоне применения препарата Ra-223 (Ксофиго) увеличивается продолжительность жизни, снижаются проявления болевого синдрома и улучшается самочувствие.

Онкология

### Российский опыт применения Ra-223

Заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России), д.м.н. Валерий Васильевич КРЫЛОВ рассказал об опыте применения препарата Ra-223 в России.

Использовать радий в быту и терапии различных заболеваний начали еще в прошлом столетии. Его добавляли в косметические средства (губную помаду, шампунь, крем, пудру), поскольку считалось, что радиоактивные вещества улучшают состояние здоровья и стимулируют клетки организма. Первый опыт медицинского применения радиоактивных источников был



Д.м.н.  
В.В. Крылов



связан с брахитерапией, лечением заболеваний суставов. В течение многих десятилетий радий применяли в лечении пациентов со злокачественными опухолями.

Рак предстательной железы – наиболее распространенная опухоль мочеполовой системы у мужчин. Причем в большинстве случаев развиваются костные метастазы, в том числе множественные. Развитие ассоциированных со скелетом осложнений (выраженный болевой синдром, патологические переломы, компрессия спинного мозга и др.) значительно снижает продолжительность и качество жизни больных раком предстательной железы с метастазами в костной ткани.

Алгоритм лечения пациентов с метастатическим поражением костей предусматривает дистанционную лучевую терапию, применение бисфосфонатов, химиотерапию, гормонотерапию, симптоматическое лечение (обезболивающие препараты и др.), хирургическое лечение, радионуклидную терапию. Показания и противопоказания к применению радионуклидной терапии аналогичны таковым разных радиофармпрепаратов. Радионуклидная терапия в случае костных метастазов показана при наличии:

- ✓ множественных метастазов в кости;
- ✓ болевого синдрома;
- ✓ прогрессирования костных метастазов на фоне лечения;
- ✓ позитивных результатов остеосцинтиграфии (активное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов с  $^{99m}\text{Tc}$ ).

Радионуклидная терапия при костных метастазах противопоказана в случае:

- ✓ прогрессирующего снижения показателей крови (уровни тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , лей-

коцитов  $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобина  $< 90 \text{ г/л}$ ;

- ✓ тяжелого общего состояния, статуса активности по Карновскому  $< 60$ , прогноза выживания менее двух месяцев;
- ✓ тяжелой коагулопатии;
- ✓ угрозы патологического перелома и компрессии спинного мозга;
- ✓ планируемой миелосупрессивной терапии;
- ✓ быстрого развития внекостных метастазов (например, метастазы в печени, легких, головном мозге)<sup>15</sup>.

Чтобы начать радионуклидную терапию, необязательно ждать возникновения манифестирующего болевого синдрома, прогрессирования симптомов костного метастазирования на всех этапах предыдущего лечения. Современные радиофармацевтические препараты должны обладать остеотропным действием, оказывать выраженный цитотоксический эффект на метастатические очаги и таргетно влиять на участки ремоделирования костной ткани. Использование остеотропных радиофармпрепаратов приводит к длительному обезболиванию и в ряде случаев позволяет достичь редукции опухоли.

В российской клинической практике в целях паллиативной терапии костных метастазов активно используют остеотропные радиофармпрепараты на основе  $^{153}\text{Sm}$  (оксабифор) и  $^{89}\text{Sr}$ -хлорид. Разработаны новые радиофармпрепараты на основе  $^{188}\text{Re}$  (фосфорен и золен). Профиль токсичности и скорость начала действия всех перечисленных препаратов различны.

Для больных КРПЖ с множественными симптомными метастазами в кости скелета создан препарат на основе  $\text{Ra-223}$ .  $\text{Ra-223}$  – излучатель альфа-частиц с дистанцией распространения

в тканях  $< 100 \text{ мкм}$ . Период полураспада  $\text{Ra-223}$  – 11,4 дня.  $\text{Ra-223}$  действует как остеотропный агент и имеет хороший гематологический профиль токсичности. Препарат оказывает дополнительное воздействие на микросреду опухоли, обладает благоприятным биораспределением. Максимальное накопление в костях  $\text{Ra-223}$  достигается через 24 часа после применения.

Экскреция  $\text{Ra-223}$  происходит в основном через кишечник, поэтому препарат не относится к нефротоксичным или гепатотоксичным.

Докладчик подчеркнул, что в ряде широкомасштабных рандомизированных исследований III фазы доказано увеличение продолжительности жизни больных КРПЖ на фоне лечения препаратом  $\text{Ra-223}$ . При сравнении  $\text{Ra-223}$  с другими радионуклидными методами лечения пациентов с множественными метастазами в кости подтверждены его положительное влияние на общую выживаемость больных, безопасность, удобство применения, перевозки и хранения.

Согласно современным рекомендациям, у пациентов с преимущественным поражением костей в отсутствие висцеральных метастазов можно применять  $\text{Ra-223}$  до этапа химиотерапии<sup>16</sup>.

В исследовании ALSYMPCA (фаза III) показано достоверное преимущество  $\text{Ra-223}$  перед плацебо в лечении пациентов с метастатическим КРПЖ. Обновленный анализ результатов исследования подтвердил данные промежуточного анализа о 30%-ном снижении риска смерти в группе  $\text{Ra-223}$  по сравнению с группой плацебо. Показатели активности в повседневной деятельности и качества жизни пациентов также были выше в группе  $\text{Ra-223}$ . Наиболее частым

<sup>15</sup> Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases // Alasbimn J. Special Issue: 8th World Congress of Nuclear Medicine. 2002. № 17.

<sup>16</sup> James N.D. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naive prostate cancer: first overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476) // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. Suppl. Abstr. 5001.



**КСОФИГО® ПОКАЗАН** для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

**Для пациентов с метастатическим КРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания на первой линии терапии.<sup>1,2</sup>**

Жизнь.

Продолжение возможно.

## Ксофиго®

**Группировочное наименование:** Радия хлорид [223Ra]

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).

**Показания к применению:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

**Противопоказания:** детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует); гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.

**С осторожностью:** у пациентов со снижением функции костного мозга; раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).

**Для специалистов здравоохранения**

реклама



АО «БАЙЕР» 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2.  
Тел.: +7 (495) 231 12 00, факс: +7 (495) 231 12 02, www.pharma.bayer.ru

L.RU.MKT.09.2017.0439

## Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.

**Регистрационный номер:** ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от **08.08.2017**

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение** Байер АГ, Германия

**Производство готовой лекарственной формы** Институт Энергетических Технологий, Норвегия

**Выпускающий контроль качества** Байер АС, Норвегия  
Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.

Не подлежит реализации через аптечную сеть.

*Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.*

**References:** 1. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 2.2017. National Comprehensive Cancer Network; 2017 2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2017.

 **Ксофиго®**  
радий Ra 223 хлорид  
РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ



проявлением гематологической токсичности была анемия (31%), реже встречались тромбоцитопения (12%) и нейтропения (5%). В целом терапия Ra-223 характеризовалась низким уровнем миелотоксичности и незначительными побочными эффектами по сравнению с плацебо.

В.В. Крылов акцентировал внимание на критериях отбора пациентов для проведения радионуклидной терапии препаратом на основе Ra-223. Терапия на основе этого препарата показана прежде всего больным КРРПЖ с костными метастазами и отсутствием подтвержденных висцеральных метастазов. Перед проведением терапии необходима оценка функции печени и почек. Непременное условие использования радионуклидного метода – мониторинг состояния пациентов между циклами терапии.

Для выявления и оценки метастатических костных поражений используют сцинтиграфию, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), КТ, МРТ и рентгенологическое исследование. Исходя из критериев RECIST, сцинтиграфия, ПЭТ и рентгенограммы непригодны для адекватного измерения размеров костных очагов. Однако эти методы могут использоваться для отслеживания количества очагов метастазирования. Литические или смешанные метастазы с определяемыми мягкоткаными компонентами, по данным КТ и МРТ, могут применяться для оценки динамики на основании

изменений размеров определяемого мягкотканного компонента. Бластические костные метастазы неизмеримы.

Рекомендуемый алгоритм оценки динамики костных очагов у больных КРРПЖ включает изучение уровней ПСА, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы в крови и клиническую оценку симптомов перед проведением очередного цикла терапии (один раз в три-четыре недели). Каждые 12 недель больным необходимо выполнять диагностическую сцинтиграфию костей, КТ или МРТ.

Таким образом, динамика костных метастазов определяется по трем параметрам – клиническим симптомам, биохимическим маркерам и радиологическим изменениям (МРТ, КТ и др.). О наличии той или иной динамики можно судить по изменениям двух-трех параметров оценки состояния больных с костными метастазами. Такой подход обеспечивает более точные представления о динамике заболевания и позволяет дифференцировать эффект обострения от прогрессирования.

Докладчик привел клинический случай.

Пациент 1959 года рождения с метастатическим КРРПЖ. При проведении 2 октября 2012 г. биопсии выявлена аденокарцинома предстательной железы – 8 (4+4) баллов по шкале Глисона. По данным мультиспиральной КТ – тотальное метастатическое пораже-

ние костей по склеротическому типу. С октября 2012 г. по июль 2014 г. пациент получал Элигард 22,5 мг три месяца, бикалутамид 150 мг/сут. С февраля 2014 г. отмечалось прогрессирование заболевания. Уровень ПСА – 63,2 нг/мл. Результаты спиральной КТ подтвердили наличие множественных диффузных метастазов во всех отделах скелета, рак предстательной железы Т3b без поражения лимфоузлов и висцеральных органов. Болевой синдром умеренной интенсивности. Больному назначены ибупрофен 800 мг/сут и терапия Ra-223. После первых циклов терапии Ra-223 наблюдался выраженный эффект – частичный метаболический ответ, по данным остеосцинтиграфии, полный биохимический ответ. Время до прогрессирования заболевания по завершении терапии – полтора года. При этом перерыв в лечении между вторым и третьим циклами составил 5,5 месяца, что не оказало негативного влияния на результаты лечения. Кроме того, вынужденный перерыв в лечении позволил восстановить процесс кроветворения, снизив тем самым риск гематологических осложнений. В результате удалось провести все шесть циклов терапии Ra-223.

Таким образом, один из наиболее простых в использовании и безопасных современных остеотропных радиофармпрепаратов Ra-223 (Ксофиго) увеличивает продолжительность жизни пациентов с метастатическим КРРПЖ.

По данным крупномасштабных рандомизированных исследований III фазы, терапия Ra-223 характеризуется низким уровнем миелотоксичности и незначительным количеством побочных эффектов по сравнению с плацебо. Терапия препаратом на основе Ra-223 Ксофиго позволяет не только увеличить продолжительность жизни больных метастатическим КРРПЖ с метастазами в кости скелета, но и улучшить качество их жизни. ☺

### Заключение

Для больных КРРПЖ с множественными симптомными метастазами в кости скелета разработан новый радиофармацевтический препарат дихлорид радия-223 – Ксофиго (компания «Байер»). Это таргетный радиофармпрепарат, альфа-излучающий изотоп щелочноземельного металла радия. Применение Ксо-

фиго способствует «поломкам» в структуре ДНК опухолевых клеток и приводит к выраженному местному цитотоксическому эффекту на метастатические очаги. Препарат имитирует кальций и образует соединения с гидроксипатитом в участках ремоделирования костей при метастазах в костной ткани.

• конференции • выставки • семинары •

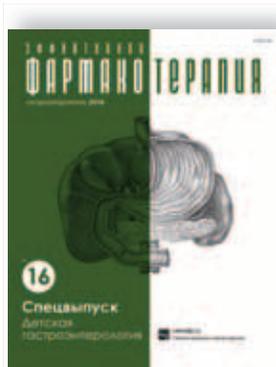
Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- 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](http://www.medforum-agency.ru)



**Журналы для врачей различных специальностей**

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



**Журнал для провизоров и фармацевтов**



**Журнал для организаторов здравоохранения**

# ЭФФЕКТИВНЫЙ

# ДОСТИГАЮЩИЙ ЦЕЛИ



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

**Препарат ТАГРИССО® демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с НМРЛ EGFRm при прогрессировании заболевания вследствие возникновения мутации T790M<sup>2</sup>**

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

TAG-RU-3172-30/10/2017

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

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-0044492 от 18.10.2017. Регистрационное удостоверение препарата Тагриссо® // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: [https://grls.osminzdrav.ru/GrLs\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baae-ca2fd48840eb&t=d9475238-99a6-414f-915e-3321757a631c](https://grls.osminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baae-ca2fd48840eb&t=d9475238-99a6-414f-915e-3321757a631c) [дата обращения 28.10.2017]; 2. Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D. et al. Osimertinib or Platinum+Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer N Engl J Med 2017; 376:629-640 February 16, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa161267.

**Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер:** ЛП-0044492 от 18.10.2017. **Международное непатентованное наименование:** осимертиниб (osimertinib). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат\* 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат\* 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо® у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого должна быть подтверждена мутация T790M в гене EGFR. **Рекомендуемая доза осимертиниба** – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутри. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. **Показания к применению:** Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо® пропранололом. Совместное применение мощных индукторов CYP3A4 (например, фенитоин, рифампицин, и карбамазепин). **С осторожностью:** интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетан, эфавирен, модафинил), нарушение функции печени легкой степени тяжести. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо® отражает опыт его применения у 690 пациентов НМРЛ с мутацией T790M, которые ранее получили терапию ингибитором тирозинкиназы EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в исследовании III фазы (вторая линия в исследовании AURA 3) и двух исследований, проводимых в одной группе (AURA extension и вторая линия в исследовании AURA 2). Большинство нежелательных реакций были I или II степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (44%) и сыпь (41%). Нежелательные явления III и IV степени тяжести в обоих исследованиях составили 26% и 2%, соответственно, 2,3% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 6,5% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций или отклонений в лабораторных показателях. Определенные частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10.000 до <1/1.000); очень редко (<1/10.000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях AURA: Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – интерстициальная болезнь легких, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1,3%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1%, очень часто – стоматит, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0%. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – кератит, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,7%, очень часто – сухость кожи, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0%, очень часто – паронихия, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0%, очень часто – зуд, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований (результаты исследований, представленные как изменение степени по СТСАЕ) (отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений): нечасто – удлинение интервала QTc, очень часто – снижение количества тромбоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 2,1%, очень часто – снижение количества лейкоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 2,4%, очень часто – снижение количества нейтрофилов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 4,3%. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3 (степень определяли по СТСАЕ): Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сыпь – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 15%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по СТСАЕ: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.