

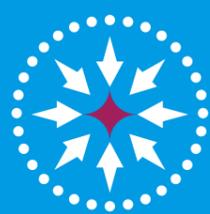
ОСЛОЖНЕНИЯ
ТАРГЕТНОЙ
ТЕРАПИИ
В.А. Чубенко
стр. 3

ИММУНО-
ОБУСЛОВЛЕННЫЕ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ
ЯВЛЕНИЯ
стр. 8

РАК МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ
Н.В. Жуков
стр. 10

T-DM1 В ЛЕЧЕНИИ
РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ
стр. 12

ИЗМЕНЕНИЯ
В ПРОГРАММЕ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ДИАГНОСТИКИ
стр. 12



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 9 • 2012

РОССИЙСКИЙ «БЕВАЦИЗУМАБ» ИЛИ ИНОСТРАННЫЙ «АВАСТИН»?

Известно, что в скором времени действие патента компании «Ф.Хоффман-Ля Рош» на бевацизумаб (Авастин) закончится. Как за рубежом, так и в России различные компании рассматривают возможность получения биоаналога бевацизумаба.



Воспроизведенное биологическое лекарственное средство (биоаналог) – биологическое лекарственное средство, поступившее в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальное биологическое лекарственное средство, которое содержит ту же активную субстанцию или комбинацию активных субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное биологическое лекарственное средство. Кажется бы, биоаналог, как и дженерик, является точной копией оригинального препарата. Но если дженерик - химическое вещество - действительно, как правило, соответствует оригинальной формуле, то воспроизвести биологический препарат, имея первичную аминокислотную последовательность оригинального препарата, проблематично. В случае гуманизированных антител это связано со сложной технологией производства: от получения гибридомы и оптимизации антитела до развития клеточного банка и получения готового препарата. Малейшие отклонения влияют на измене-

ния свойств антитела. Воспроизведение моноклонального антитела считается более сложным процессом, чем, например, цитокинов. Именно поэтому в США и Европейском союзе существуют положения о необходимости полноценных сравнительных клинических исследований, в которых доказывалось отсутствие различий в эффективности и токсичности между оригиналом и биоаналогом. К сожалению, в России нет регулирующих законов изучения биоаналогов, в том числе моноклональных антител. Западные авторы (McCamish, 2011; Brockmeier, 2012) считают, что в таких странах, как Россия, Китай, Бразилия, правильно говорить о некой «биологической альтернативе», так как большинство препаратов правильно не изучается, а значит, биоаналогами не является. Общество онкологов-химиотерапевтов неоднократно предлагало ввести к закону поправки, касающиеся биоаналогов, и принимало участие в разработке положений об изучении биоаналогов в России. На

момент подготовки статьи работа над ними продолжается в Минздраве. Стоит признать, что в настоящее время компании и регистрирующие органы руководствуются старыми положениями, в которых понятие «биоаналог» отсутствует вовсе, то есть все биоаналоги автоматически приравниваются к дженерикам и, будучи честны, являются «биологической альтернативой». Складывающаяся ситуация с бевацизумабом весьма опасна. Ведь отсутствие закона позволит по упрощенной схеме зарегистрировать «альтернативы бевацизумаба» без получения убедительных доказательств его эффективности и безопасности. Также следует отметить, что в среднем стоимость «альтернативы» всего на 10-20% меньше биоаналога, который прошел настоящие клинические исследования. Правильно ли, рискуя эффективностью и безопасностью, платить столько же? Согласно данным агентства Citeline (США) от 10.09.2011, список компаний, лидирующих по количеству моноклональных антител-биоаналогов,

воглавляет швейцарская Bio-Express, имеющая в линейке 16 антител, включая бевацизумаб. Российский Биокад с 3 антителами, в том числе разрабатываемым биоаналогом бевацизумаба, не только входит в десятку, но и занимает 5 место. Процесс получения разрешения на клинические исследования бевацизумаба у российского фармпроизводителя был не прост. Первая попытка обращения в Минздрав за разрешением оказалась неудачной. Компания обратилась в суд с просьбой обжаловать решение Минздрава. Суд повторно рассмотрел предоставленные документы и полностью оставил без удовлетворения заявление. Биокад повторно обратился в апелляционный суд, но снова иск был отклонен. В связи с этим компания пересмотрела регистрационные документы и снова обратилась в Минздрав. В августе 2012 было выдано разрешение на проведение многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности

препарата BCD-021 (бевацизумаб, Биокад) по сравнению с препаратом Авастин (бевацизумаб, Ф.Хоффман-Ля Рош) в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в качестве терапии первой линии у больных немелкоклеточным раком легкого (копия разрешения находится в редакции). Согласно разрешению, количество пациентов, принимающих участие в клиническом исследовании, составляет 110 человек, то есть это по 55 больных в каждой группе. Достаточно ли такого количества, чтобы выявить отсутствие различий в эффективности в рандомизированном исследовании? Сказать трудно, если не обладать сведениями о методах определения объема выборки и о первичной конечной точке (частота ответов, выживаемость и т.п.). Однако, обычное число пациентов в исследованиях с дизайном «non-inferiority» находится в пределах 500-1000 человек. Хочется надеяться, что дизайн исследования будет соответствовать принятым в мире нормам.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БИОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

13 июня 2012 года состоялось очередное заседание экспертов, занимающихся меланомы в нашей стране. В его работе приняли участие ведущие специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Краснодар, Челябинска и Хабаровска. В ходе заседания обсуждались вопросы заболеваемости меланомой кожи (МК) в России, современные возможности лечения метастатической формы заболевания, а также практические аспекты применения ипилимумаба - одного из новых перспективных биотерапевтических препаратов, обладающего способностью восстановления иммунного контроля над опухолью. Открыл заседание Совета профессор Лев Вадимович Демидов, руководитель отделения биотерапии Российского онкологического научного центра им.

Н.Н. Блохина РАМН. Он сказал, что несмотря на неуклонный рост числа новых случаев меланомы кожи, регистрируемый в нашей стране в течение последних двух десятилетий, уровень заболеваемости меланомой в России остается значительно ниже, чем в странах западной, центральной и северной Европы, и составляет 3,7 (для мужчин) и 4,1 (для женщин) заболевших на 100 тысяч населения (по данным за 2009 год). Согласно мнению профессора Демидова в нашей стране происходит недоучет ранних стадий, а поздняя диагностика МК приводит к неудовлетворительным результатам лечения. Особенности эпидемиологии, диагностики и лечения меланомы в Хабаровском крае было посвящено выступление профес-

Начало на стр. 1

(«Новые возможности биотерапии метастатической меланомы...»)

сора кафедры онкологии Дальневосточного государственного медицинского университета Андрея Юрьевича Марочко.

Хабаровский край входит в состав Дальневосточного Федерального округа (ДФО) и занимает площадь 787,6 тыс. кв. км – 4,6% территории РФ. Климат края муссонный. Для него характерны холодная, малоснежная зима и влажное, жаркое лето.

Уровень заболеваемости МК в Хабаровском крае ежегодно растет. Среднегодовые темпы прироста в 1997-2010г.г. для мужчин составили 5,69%, для женщин – 2,95%. В 2009 году заболеваемость для мужчин составила 3,8, для женщин – 4,5 на 100 тыс. населения, что несколько выше, чем в целом по стране. В 2007-2010г.г. в сравнении с 1990-1994г.г. абсолютное число больных МК возросло на 127%. Профессор А.Ю. Марочко обратил внимание на увеличение доли пациентов (преимущественно среди женщин), возраст которых не превышает 30 лет.

В 2007-2010г.г. в Хабаровском краеом клиническом центре онкологии получали лечение 238 больных с впервые установленным диагнозом МК (73,0% от общего числа заболевших в крае). Анализ показал, что в течение первых 6 мес. от начала клинических проявлений за медицинской помощью обратились лишь 38% больных, а у трети пациентов длительность анамнеза составила более 1 года. Поздняя диагностика заболевания составляет серьезную проблему в крае. Ранняя, потенциально излечимая стадия диагностируется только у 5% больных, когда толщина опухоли не превышала 1,01мм. У 61,2% толщина опухоли составила более 4мм. Представленные данные показали, что увеличение толщины опухоли четко коррелирует с ее изъязвлением. Так, при толщине первичной опухоли менее 1,01мм изъязвления ее поверхности не отмечено ни в одно случае. В тоже время, более 80% пациентов с толщиной опухоли, превышающей 4 мм, имеют гистологические признаки изъязвления, что, как сегодня известно, является важным фактором неблагоприятного прогноза.

Профессор А.Ю. Марочко привел показатели 5- и 10-летней выживаемости у больных, получавших лечение в 1990-2003г.г. составили: у мужчин 41,0% и 24,4%, у женщин 53,2% и 37,9% соответственно.

Современные возможности терапии метастатической меланомы представил в своем выступлении профессор Л.В. Демидова. Он отметил, что прогноз при метастатической форме меланомы кожи до последнего времени оставался крайне неблагоприятным.

Согласно результатам одного из последних метаанализов, вклю-

чивших данные о 2100 больных метастатической меланомой, получавших лечение в рамках 42 исследований II фазы в 1975-2005 г.г., медиана общей выживаемости составила 6,2 мес., а медиана выживаемости без прогрессирования – лишь 1,7 мес. Этот же анализ показал, что 1 год переживают не более 25% пациентов, причем 6-месячная выживаемость без прогрессирования зарегистрирована только у 15% больных.

Несмотря на довольно скромные результаты лечения, химиотерапия с использованием дакарбазина до последнего времени оставалась по сути дела единственным общепринятым стандартом терапии диссеминированной меланомы, с которым сравнивались практически все остальные химиопрепараты и новые лечебные подходы. За последние 40 лет проведено большое количество исследований по комбинации дакарбазина с другими химио- и иммунопрепаратами (преимущественно интерфероном α и интерлейкином 2). К сожалению, несмотря на увеличение частоты объективных ответов (с 7-10% до 40-50%) эти попытки не привели к увеличению общей выживаемости больных меланомой по данным рандомизированных исследований.

Неблагоприятная ситуация, сложившаяся в лечении метастатической меланомы, значительно изменилась лишь последние несколько лет, когда акцент в исследованиях сместился на использование молекулярно-направленных (таргетных) препаратов. Первым препаратом, который в рандомизированных исследованиях показал принципиальную возможность увеличения продолжительности жизни пациентов с метастатической меланомой, стал ипилимумаб. Этот препарат является представителем нового направления в биотерапии опухолей – преодоления толерантности иммунной системы.

Результаты исследований ипилимумаба были подробно представлены профессором Демидовым.

В настоящее время сигнальные пути, тормозящие противоопухолевый иммунный ответ, хорошо изучены. Антигену 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (cytotoxic lymphocyte antigen-4, CTLA-4) отводится роль ключевого компонента системы торможения иммунного ответа, эволюционно развившейся для контроля гомеостаза. В то же время, экспрессия этого антигена на поверхности Т-лимфоцитов и его связь с соответствующей мишенью на поверхности антиген-презентирующих клеток тормозит активацию Т-лимфоцитов и подавляет Т-клеточный иммунный ответ. Ипилимумаб, представляющий собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, обладает способностью конкурентно связываться с CTLA4 и блокировать его негативный эффект (см. рис.1).

Это, в свою очередь, приводит к стимуляции противоопухолевой активности Т-лимфоцитов. Таким образом, отметил профессор Демидов, уникальная особенность препарата состоит в том, что он воздействует не на опухоль, а на иммунную систему пациента, возвращая ей способность контроля над опухолью.

Уже первые исследования ипилимумаба показали, что этот препарат у 20-30% больных диссеминированной меланомой вызывает длительные объективные ответы и стабилизации.

Эффективность ипилимумаба при метастатической меланоме подтверждено двумя крупными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями 3 фазы. В 2010 году были опубликованы данные, которые продемонстрировали, что ипилимумаб достоверно увеличивал общую выживаемость по сравнению с противоопухолевой вакциной gp100 у пациентов с меланомой нерезектабельной III или IV стадиями, ранее получавших системное лечение. Медиана общей выживаемости составила 10,1 мес. в группе ипилимумаба и лишь 6,4 мес. в группе вакцины (P=0.003).

Результаты другого исследования 3 фазы были представлены в 2011 году. В этом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности комбинации «дакарбазин+ипилимумаб» и комбинации «дакарбазин+плацебо» у пациентов с метастатической меланомой в первой линии лечения. Полученные результаты показали, что добавление ипилимумаба к стандартной х/т приводит к увеличению медианы общей выживаемости с 9,1 до 11,2 мес., а также сопровождается ростом показателей 1, 2 и 3-годовой выживаемости. В настоящее время препарат зарегистрирован в США и большинстве европейских стран для лечения больных диссеминированной меланомой. В нашей стране регистрация ипилимумаба планируется в 2013 году.

В заключении профессор Демидов сказал, что внедрение ипилимумаба в клиническую практику не только позволяет восстановить контроль иммунной системы над метастатическим процессом и увеличить продолжительность жизни пациентов с меланомой, но и открывает новые возможности его дальнейшего изучения в комбинации с противоопухолевыми вакцинами, В-RAF ингибиторами и другими препаратами.

Об особенностях переносимости иммунотерапии ипилимумабом рассказала в своем выступлении Галина Юрьевна Харкевич, ведущий научный сотрудник отделения биотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

Уникальный механизм действия препарата объясняет его особый профиль нежелательных явлений (НЯ), относящихся к категории иммуно-зависимых, поскольку в основе этих явлений

лежит аутоиммунное воспаление. Среди наиболее частых нежелательных явлений аутоиммунной природы выделяют дерматиты, колиты, эндокринопатии. В ряде работ показано, что развитие иммуно-зависимых НЯ может служить маркером эффективности ипилимумаба.

Согласно данным литературы, большинство иммуно-зависимых НЯ возникает в фазу индукции (первые 12 недель терапии). Их частота и степень выраженности напрямую связана с дозой препарата. Основным методом купирования большинства описанных явлений является терапия стероидами, которая должна проводиться длительно (4-6 недель) с постепенным снижением дозы стероидов. Важно помнить, что при отсутствии ответа на стероиды для купирования выраженных НЯ следует использовать иммунодепрессанты (инфликсимаб). Согласно представленным данным, проведение терапии стероидами не влияет на эффективность лечения основного заболевания. В своем докладе Г.Ю. Харкевич подробно рассказала об разработанных алгоритмах диагностики и лечения наиболее распространенных НЯ, привела примеры из личной практики. В заключении она подчеркнула важность своевременного выявления и активного лечения нежелательных явлений согласно разработанным алгоритмам.

В дискуссии, развернувшейся по окончании докладов, эксперты обсудили актуальные вопросы, касающиеся практических аспектов применения ипилимумаба: какая категория больных метастатической меланомой может получить наибольшую пользу от терапии ипилимумабом; существуют ли на сегодняшний день предсказательные маркеры эффективности; требует ли проведение терапии обязательной госпитализации больных или она может проводиться амбулаторно; каким образом должно быть организовано наблюдение за больными для своевременного выявления и лечения иммуно-опосредованных нежелательных явлений и др. Эксперты отметили, что не на все вопросы сегодня существуют однозначные ответы, однако очевидно, что ипилимумаб

продемонстрировал свою эффективность в различных прогностических группах больных, независимо от общего статуса ECOG, уровня ЛДГ, локализации метастазов (включая метастатическое поражение головного мозга). Для грамотного и безопасного применения препарата необходимо проведение среди онкологов и врачей смежных специальностей (эндо-кринологов, дерматологов, неврологов и др.) специальных обучающих программ по диагностике и купированию нежелательных явлений. Эксперты поддержали идею создания справочного центра, где можно было бы получить консультации специалистов в экстренных ситуациях.

В ходе дискуссии была затронута и другие не менее важные для нашей страны проблемы, связанные с отсутствием национальной программы ранней диагностики меланомы, низким уровнем пато-морфологического исследования в регионах, отсутствием научно-обоснованных стандартов лечения, несовершенством системы статистического учета меланомы. Одной из инициатив, выдвинутых и поддержанных экспертами, была идея организации на базе крупных онкологических учреждений мультидисциплинарных меланомных центров, которые будут проводить диагностику и лечение меланомы по единым утвержденным программам. Эксперты также подчеркнули важность вопроса о создании национального регистра больных меланомой, который позволил бы анализировать эффективность диагностических и лечебных программ, системы статистического учета, финансово-экономических затрат и др.

Итоги заседания подвел профессор Л.В. Демидов, который сказал, что мы стоим на пороге принятия рациональных стандартов терапии меланомы, которые внесут существенные коррективы в используемые сегодня диагностические и лечебные подходы. К перспективным направлениям дальнейшей работы экспертами отнесены: активизация работы по ранней диагностике; необходимость внедрения новых

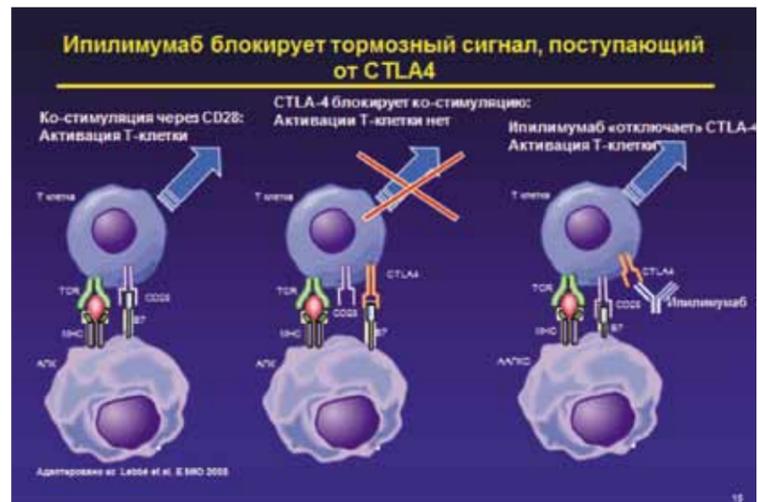


Рис. 1 Механизм действия ипилимумаба

Начало на стр. 1
(«Новые возможности биотерапии метастатической меланомы ...»)

возможностей терапии меланомы; создание в регионах России координационных центров для объединения всех специалистов, занимающихся диагностикой и лечение меланомы; проведение мультицентрового клинико-популяционного исследования меланомы кожи в России.

Статья написана при информационной поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб».

Список литературы

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Под редакцией М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2011
2. Korn E.L., Liu P.Y., Lee S.J. et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials // *Journal of Clinical Oncology* - 2008. Vol.

26 - P.527-534
3. Eggermont A.M.M., Kirkwood J.M. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? // *European Journal of Cancer* - 2004. Vol.40 - P.1825-1836
4. Eigentler T.K., Caroli U.M., Radny P. et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials // *Lancet Oncology* - 2003. Vol. 4 - P.748-759

5. Nashan D., Muller M.L., Grabbe S. et al. Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine // *Journal of Eur Acad Dermatol Venerol* - 2007. Vol.21 - P.1305-1318
6. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *The New England Journal of Medicine* - 2010. Vol. 363 - P. 711-723

7. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // *The New England Journal of Medicine* - 2011. Vol. 364 - P. 2517-2526
8. Kaehler K., Piel S. et al. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, and their management // *Seminars in Oncology* - 2010. Vol. 37 - P.485-498

ОСЛОЖНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ



В.А. ЧУБЕНКО
заведующий отделением химиотерапии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, член рабочей группы по сопроводительной терапии Общества онкологов-химиотерапевтов г. Санкт-Петербург, РФ

На сегодняшний день активно развивается, так называемая, таргетная или целенаправленная терапия. Она заключается в поиске и создании препаратов к определенным мишеням в опухоли (рецепторы, мутации или амплификации генов, кодирующих белки сигнальной трансдукции), которые определяют злокачественную трансформацию, пролиферацию и нарушение дифференцировки клеток, а также участвуют в патологическом ангиогенезе. С этой точки зрения, применение моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназ приводит к росту частоты объективного ответа опухоли на лечение и увеличению продолжительности жизни больных. В настоящее время к клиническому применению разрешены 9 ингибиторов передачи сигнала в клетки (иматиниб, сунитиниб, сорафениб, лапатиниб, gefитиниб, эрлотиниб, дазатиниб, нилотиниб, пазопаниб) и 5 моноклональных антител (трастузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб)[13]. Очевидно, что мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифферен-

цировку, репарацию и т.д.). Таким образом, токсический спектр целенаправленной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полужизни лекарственного средства [2]. Побочные реакции наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы (изменение артериального давления, тромбозы, нарушения в электрокардиограмме, аритмии, мио- или перикардиты, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая); дыхательной системы (двусторонние инфильтраты в легких, интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхит); мочевыделительной системы (протеинурия, микроангиопатия, нефротический синдром, почечная недостаточность); желудочно-кишечного тракта (диарея, мукозиты, перфорации, фистулы); центральной нервной системы (синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); со стороны эндокринных желез (гипопаратиреозного мозга; кожи - (ладонно-подошвенный синдром, сыпь). В обзоре будут рассмотрены некоторые аспекты патогенеза, клинической картины и лечения наиболее часто встречающихся осложнений. Особенностью таргетных препаратов, учитывая механизм их действия, является то, что они могут перевести активно растущую злокачественную опухоль в хроническое заболевание. Поэтому раннее и, особенно, отсроченное (на фоне длительного приема препарата) развитие осложнений терапии представляет огромное значение.

Сердечно-сосудистые осложнения

Патофизиология

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне терапии бевацизумабом обусловлены прямым нарушением взаимодействия рецептора и лиганда сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR/VEGF). Артериальная гипертензия среди них занимает первое место. В физиологи-

ческом состоянии сигнал от рецептора VEGFR2 обеспечивает синтез оксида азота и простагландина I2 через Src и Akt сигнальные пути. Это приводит к дилатации артериол и венул, которые являются основным компонентом, составляющим периферическое сопротивление сосудов, необходимое в поддержании артериального давления. Блокада VEGF бевацизумабом вызывает вазоконстрикцию [2]. Кроме того, одной из гипотез развития артериальной гипертензии на фоне применения ингибиторов VEGF является снижение сосудистой плотности (артериол и капилляров) в тканях. Однако механизм, на сегодняшний день, неясен [2]. Еще одной гипотезой развития гипертензии является усиление секреции альдостерона и вазопрессина за счет активации рецепторов ангиотензина I и II вследствие блокады VEGF [19]. Патогенез артериального и венозного тромбоза связан с апоптозом эндотелиальных клеток и нарушением их взаимодействия с тромбоцитами на фоне блокады VEGF через активацию субэндотелиального фактора Виллебранда. Это приводит к повышенной агрегации клеток крови [6]. Патогенез кардиомиопатии на фоне применения бевацизумаба заключается в увеличении периферической резистентности сосудов, подавлении VEGF-зависимого роста кардиомиоцитов на фоне ишемии или повышенного артериального давления, а также ишемических изменениях коронарных артериол. В преclinical исследованиях было показано, что у мышей, нокаутных в гене VEGF, развивается дилатационная кардиомиопатия [10]. Механизмы кардиотоксичности на фоне терапии трастузумабом, на сегодняшний день, до конца не изучены. Однако достоверно известно, что она является результатом прямой блокады рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (Her2/neu) и антитело-зависимой кардиальной цитотоксичности [8]. В норме данный рецептор экспрессируется на кардиомиоцитах, обеспечивая

антиоксидантную функцию и участвуя в эмбриональном развитии сердечной мышцы [9]. В исследованиях Crone et al. было показано, что супрессия Her2-гена у мышей приводила к дилатационной кардиомиопатии и повышенной чувствительности кардиомиоцитов к антрациклин-индуцированной клеточной гибели [5]. Кроме того, повышенный уровень белка Her2 отмечался в плазме больных хронической сердечной недостаточностью, и наблюдалась обратная корреляция между этим показателем и сократительной способностью левого желудочка [3,18]. Одной из гипотез, объясняющих высокую кардиотоксичность трастузумаба, является то, что он может стимулировать специфический внутриклеточный сигнал в кардиомиоцитах после блокады Her2/neu. В результате изменяется активность клеточного белка BCL-X, что приводит к нарушению целостности мембраны митохондрий. Это способствует снижению продукции АТФ и развитию контрактильной дисфункции без выраженных изменений в ультраструктуре кардиомиоцитов [8]. При этом, интересно отметить, что лапатиниб может снижать эффект трастузумаба на семейство белков BCL-X в кардиомиоцитах, тем самым предотвращая развитие сердечной недостаточности [8]. В организме выделено около 500 видов различных белков, участвующих в сигнальной трансдукции, 90 из которых являются тирозинкиназами [14]. Кардиотоксичность ингибиторов подобных ферментов может быть следствием как прямого или механизм-зависимого (блокада тромбоцитарного фактора роста и эндотелиального фактора роста сосудов), так и опосредованного (так называемое, collateral damage) их действия на другие мишени в нормальных клетках за счет недостаточной таргетной специфичности. В большей степени, это относится к двум препаратам (сорафениб и сунитиниб), которые являются, по своей сути, ингибиторами большого числа регуляторных белков.

преclinical исследованиях V. Hasinoff et al. на основании повышенного высвобождения из клеток лактатдегидрогеназы было показано, что недостаток селективного действия данных препаратов приводит к некрозу кардиомиоцитов у крыс [14]. Это объясняется различными константами диссоциации таргетных препаратов со своими мишенями и преимущественным влиянием на тирозинкиназу рецептора колоние-стимулирующего фактора 1 (колониестимулирующего фактора макрофагов, М-КСФ) [2]. Экспрессия мРНК данного рецептора определяется в 95% случаев в кардиомиоцитах по сравнению с другими тканями [2]. Он играет важную регуляторную роль в пролиферации клеток сердечной мышцы, их дифференцировки и репарации. Преclinical данные демонстрируют его повышенную экспрессию в кардиомиоцитах после инфаркта и на фоне миокардиальной гипертрофии, обусловленной артериальной гипертензией [13]. Кроме того, сорафениб активно блокирует RAF1 тирозинкиназу в кардиомиоцитах. В преclinical исследованиях делеция гена RAF1 у мышей приводила к дилатации сердца, уменьшению контрактильной способности и развитию фиброза в сердечной мышце [2]. Сунитиниб, в свою очередь, может также дополнительно влиять на рибосомальную S6 киназу, проапоптотический фактор BAD и активированную киназу АМПК, вызывая нарушение сократительной способности кардиомиоцитов [8]. В преclinical исследованиях иматиниб вызывал значительное нарушение функции митохондрий с потерей мембранного потенциала, высвобождение цитохрома С, снижение количества АТФ, увеличение активности кальциевых каналов и активацию каспазы 3 [8]. Это происходит вследствие блокады тирозинкиназы ABL и активации эндоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах.

Начало на стр. 3
 («В.А. Чубенко
 Осложнения таргетной терапии...»)

Риск сердечно-сосудистой токсичности

Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных солидными опухолями на фоне таргетной терапии представлены в таблице 1 [9].

**Клинические данные
 Кардиотоксичность на фоне терапии моноклональными антителами**

7% на фоне монотерапии и увеличивается до 27% в сочетании с химиотерапией [22]. Сердечная недостаточность III-IV класса (NYHA) развивается в 16% при комбинированном использовании с антрациклинами, по сравнению с 2-4% в монорежиме и 2% в сочетании с паклитакселом [22]. В исследовании Guarneri et al. проанализирована степень кардиотоксичности у 173 женщин с метастатическим раком молочной железы, получавших трастузумаб в течение 1 года [11]. Бессимптомное снижение функции левого желудочка ниже 50% наблюдалось у 3 (1,7%) пациенток, у 27 (15,6%) отмечалась кардиотоксичность 2 степени, а у 19 (10,9%) - 3 степени. После отмены препарата улучшение функции левого желудочка было выявлено практически у всех больных. Аналогичные результаты были получены в исследовании Ewer et al. [7]. Восстановление показателей функции сердца определялись уже через 1,5 месяца после завершения терапии.

Многие из пациентов, которые принимали участие в исследовании, возобновили прием трастузумаба без признаков прогрессирования сердечной недостаточности. На сегодняшний день нет данных, устанавливающих корреляцию между степенью кардиотоксичности и кумулятивной дозой трастузумаба. Влияние бевацизумаба на артериальное давление является дозозависимым, а продолжительность гипертензии определяется временем подавления VEGF [2]. В исследовании II фазы у больных почечно-клеточным раком артериальная гипертензия на фоне терапии бевацизумабом 10 мг/кг наблюдалась в 36% случаев, а в группе 3 мг/кг - в 3% [2]. Частота и степень артериальной гипертензии на фоне терапии бевацизумабом не зависит от локализации опухоли и составляет 2,3-26% (3-4 степень - 0,5-17,9%) [2].

Различия в частоте артериальной гипертензии связано с использованием критериев токсичности CTCv2.0 в более ранних исследованиях при одной локализации опухоли (например, E2100 и AVADO). Тромбозы на фоне терапии бевацизумабом встречаются от 0,6 до 3% по сравнению 0,4-1,4% в контрольной группе [2].

Фактор риска	Повышенный риск
Возраст >40 лет	>40 лет
Пол женский	женский
Диагноз почечно-клеточный рак	почечно-клеточный рак
Сопутствующая терапия	лучевая терапия на область грудной клетки
	использование антрациклинов, ингибиторов VEGF
Сопутствующая патология	ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия или тромбэмболические осложнения в анамнезе, ожирение
Электролитные нарушения	гипокальциемия, гипомагниемия
Генетические нарушения	полиморфизм VEGF (VEGF-2578 AA, VEGF-1154 A)

Таблица 1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Сочетание ингибитора VEGF и химиотерапии (1745 больных) приводит к двукратному увеличению риска тромбозов по сравнению только с химиотерапией (3,8% и 1,7%, соответственно, p=0,031) [21]. Чаще всего, клинически они проявляются в виде сердечной или мозговой ишемии, реже возникают тромбозы периферических артерий. Развитие дисфункции левого желудочка на фоне монотерапии бевацизумабом наблюдается в 2% случаев и является редким побочным эффектом. В комбинации с антрациклинами частота кардиотоксичности увеличива-

ется до 14% [24].

Кардиотоксичность на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ

Артериальная гипертензия на фоне ингибиторов тирозинкиназ VEGFR встречается до 24% [2].

При этом данный показатель выше у больных почечно-клеточным раком (локализация опухоли является фактором риска). Острый коронарный синдром, в т.ч. инфаркт миокарда, и тромбэмболические осложнения на фоне терапии сорафенибом регистрируются в 3 раза чаще, чем в контрольной группе [2].

Применение сунитиниба в монорежиме может вызывать кардиомиопатию. В исследовании I-II фазы у 20% больных гастроинтестинальной опухолью, резистентной к иматинибу, на фоне ингибитора VEGFR было отмечено снижение фракции выброса левого желудочка и у 8% наблюдалось клиническое проявление сердечной недостаточности [2]. В III фазе клинических исследований у больных почечно-клеточным раком и гастроинтестинальной опухолью на фоне терапии сунитинибом снижение функции левого желудочка наблюдалось в 10%, а сердечная недо-

статочность 3 степени в 2-3% случаев [2].

Кардиотоксичность на фоне терапии иматинибом, нилотиинибом, дазатинибом и лопатинибом встречается редко (до 1%).

Диагностика кардиотоксичности

Методы диагностики кардиотоксичности могут быть инвазивными (эндомиокардиальная биопсия) и неинвазивными (эхокардиография, радионуклидвентрикулография, сцинтиграфия сердца)[1]. Кроме того, активно ведется поиск специфических серологических маркеров нарушения функции сердца в плазме на фоне терапии злокачественных опухолей. К ним относятся натрийуретический гормон (нормальное значение 10 pmol/l) и тропонина (в основном, тропонин I)[1].

Рекомендации по наблюдению за функцией сердца на фоне таргетной терапии представлены в таблице 2 [20].

Лечение

Для лечения артериальной гипертензии на фоне таргетной терапии могут быть использованы диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов с целью достижения уровня артериального давления менее

Вид терапии	Клинические данные	ФВЛЖ	Трастузумаб	Мониторинг ФВЛЖ	Лечение
адьювантная	без симптомов	норма, либо снижение менее 16% по сравнению с исходным значением (но выше нормы)	продолжать	по клиническим показаниям	При ФВЛЖ менее 40% назначение и АПФ
		снижение более 16% или несколько ниже нормы по сравнению с исходным значением	временное прекращение	повтор через 4 недели, если улучшение - возобновление терапии, если нет улучшения - отмена трастузумаба по решению кардиолога	
	наличие клинических проявлений	меньше нормального значения	отмена	повтор через 4 недели	лечение СН
лечебная	без симптомов	снижение, но нормальное значение	продолжать	Повтор через 2-4 недели. Если улучшение - наблюдение, если нет - отмена трастузумаба, через 2 недели повтор. При улучшении >45% возобновить трастузумаб, при отсутствии улучшения - отмена	b-блокаторы, лечение СН
		снижение более 10%, но нормальное значение	продолжать		
		снижение от 10 до 20% и ФВЛЖ>40%	продолжать		
		снижение от 20 до 40% или ФВЛЖ<30%	временное прекращение		
	клинические данные	снижение менее 10%	продолжать	Повтор через 2-4 недели. Если без изменений или улучшение - продолжать трастузумаб, если ухудшение - отмена	поиск некардиальной патологии (анемия)
		снижение более 10% и ФВЛЖ >50%	продолжать		
		снижение более 30%	отмена		лечение СН

Таблица 2. Рекомендации по наблюдению за функцией сердца на фоне адьювантной и лечебной таргетной терапии

Примечание. ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка, СН - сердечная недостаточность, иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

Начало на стр. 3
(«В.А. Чубенко
Осложнения таргетной терапии...»)

140/90 мм рт. ст. в общей популяции и менее 120/80 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом или нарушением функции почек [1]. Безусловно, для выбора лекарственного препарата необходима консультация кардиолога (табл. 3).

Тактика ведения больных и мониторинг артериального давления на фоне таргетной терапии представлены на рисунке 1.

Показанием для отмены таргетных препаратов являются клинические проявления дисфункции левого желудочка.

Безопасность возобновления терапии после восстановления функции левого желудочка (нормализация фракции выброса) не установлена. Таким образом, на сегодняшний день нет доказательной базы о том, что редукция дозы или временная отмена терапии позволит уменьшить признаки сердечной недостаточности. Решение о продолжении лечения принимается в каждом конкретном случае индивидуально и зависит от тщательного мониторинга (эхокардио-

Степень	Клиническая картина
1	бессимптомное, временное (<24 часов) повышение артериального давления: >20 мм рт. ст. (диастолическое) или >150/100 мм рт. ст.
2	рецидивирующее или постоянное (>24 часов) или симптоматическое повышение артериального давления: >20 мм рт. ст. (диастолическое) или >150/100 мм рт. ст. Монотерапия антигипертензивными препаратами
3	рецидивирующее или постоянное (>24 часов) или симптоматическое повышение артериального давления: >20 мм рт. ст. (диастолическое) или >150/100 мм рт. ст. Требуется назначение более 1 антигипертензивного препарата или интенсификация предшествующей терапии
4	Гипертонический криз, жизнеугрожающее повышение артериального давления. Экстренная антигипертензивная терапия (каптоприл, нифедипин), госпитализация

Таблица 3. Степень артериальной гипертензии

графия) и раннего выявления дисфункции левого желудочка.

Кровотечение на фоне ингибиторов VEGF/VEGFR

Различают 2 вида кровотечения на фоне таргетной терапии: а) умеренное спонтанное кровотечение из слизистых и кожи; б) кровотечение из опухоли. На фоне терапии бевацизумабом кровотечение первого типа встречается в 20-40%, клиническим проявлением которого, чаще всего, является носовое кровотечение [2].

Безусловно, локализация опухоли определяет риск

геморрагии. Во II фазе исследования комбинации бевацизумаба и химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого было отмечено 6 (из 66 больных) случаев легочного кровотечения тяжелой степени, 4 из которых привели к смерти [2]. В III фазе исследования E4599 у больных аденокарциномой легкого зарегистрировано 2,3% (10 из 247 больных) легочных кровотечений 3-5 степени на фоне комбинированной терапии с ингибитором VEGF по сравнению с 0,5% (2 из 441 пациента) в контрольной группе. Сходные

результаты наблюдались также на фоне терапии сунитинибом и сорафенибом [2].

У пациентов диссеминированным колоректальным раком желудочно-кишечное кровотечение было зарегистрировано в 24% случаев на фоне терапии бевацизумабом по сравнению с 6% в контрольной группе.

При этом токсичность 3-4 степени наблюдалась в 3,1% и 2,5%, соответственно [2]. У 3% больных гастроинтестинальной опухолью на фоне терапии сунитинибом было кровотечение тяжелой степени по сравнению с отсутствием данного побочного эффекта в группе плацебо [2]. На фоне терапии сорафенибом у 8% больных диссеминированной меланомой отмечалось кровоизлияние в центральной нервной системе. В контрольной группе подобных осложнений не было [16].

Влияние ингибиторов VEGF/VEGFR на заживление ран

Заживление ран является комплексным процессом, включающим регуляторные взаимодействия между эндотелиоцитами, тромбоцитами и каскадом коагуляции [2]. При этом блокада VEGF приводит к нарушению неоваскуляризации и гипоксии. При этом в преклинических моделях показано дозозависимое нарушение заживления ран [2].

Ретроспективный анализ рандомизированных исследований метастатического колоректального рака продемонстрировал, что оптимальное время назначения ингибиторов VEGF/VEGFR после хирургического лечения (гемиколэктомии) составляет 28 дней. При этом нарушение заживления раны наблюдалось в 1,3% случаев. Однако для других локализаций опухоли подобное время не установлено. С другой стороны, также определено точное время выполнения хирургического вмешательства после отмены ингибиторов VEGF/VEGFR. Безусловно, этот период определяется типом операции и временем полужизни препарата. Время полужизни бевацизумаба составляет 20 дней (в среднем 11-50 дней), остаток препарата может метаболизироваться в течение одной недели до месяца. Время полужизни ингибиторов тиро-

зинкиназ короткое, менее 24 часов [2]. Это определяет эмпирические рекомендации о перерыве между таргетной терапией и операцией (так называемый, «wash-out» период) 4 недели и 1 неделя, соответственно. Осложнения со стороны раны 3-4 степени после экстренной операции на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза развиваются в 13% (10 из 75 пациентов) по сравнению с 3,4% в контрольной группе.

Токсическое влияние на дыхательную систему

Ингибиторы EGFR (рецептор эпидермального фактора роста)

Патофизиология

Одним из механизмов развития интерстициального пульмонита является нарушение пролиферации эпителиальных клеток на фоне терапии ингибиторами EGFR, подобно развитию блеомицин-индуцированного легочного фиброза. Другой гипотезой является увеличение концентрации белка IP-10, который является Т-клеточным хемоаттрактантом. Он способствует активации Т-хелперов 1 типа, которые вызывают асептическое воспаления и повреждают сосудистое русло в строме легкого (аналогично патогенезу респираторного дистресс-синдрома). Еще одним возможным патогенетическим механизмом развития интерстициального пульмонита на фоне терапии ингибиторами EGFR является повышение белка TARC, который является одним из цитокинов семейства Т-хелперов 2 типа. Он увеличивает концентрацию в строме легкого ССР-4 белков, привлекающих эозинофилы из сосудистого русла. В результате формируется очаг воспаления с повышенным их содержанием, что приводит к увеличению секреторной активности макрофагов и формированию фиброзной ткани. В ряде клинических исследований было показано, что частота интерстициального пневмонита у больных азиатской расы выше в 2-3 раза по сравнению с европейцами (3,4% и 1%, соответственно). Возможно, это обусловлено полиморфизмом ABCG2 белка, который формирует в клеточной мембране канал-транспортер, необходимый для детоксикации различных ксенобиотиков. Было показано, что он имеет большую аффинность к gefитинибу и способствует его секреции из клетки. Таким образом, различная экспрессия и этнический

Лечение

Основным методом лечения интерстициального пульмонита являются высокие дозы кортикостероидов (внутривенное введение метилпреднизолона от 2 мг/кг/сутки до 1 гр/сутки) в течение 2-3 дней (пульс-терапия) с последую-

Продолжение на стр. 6

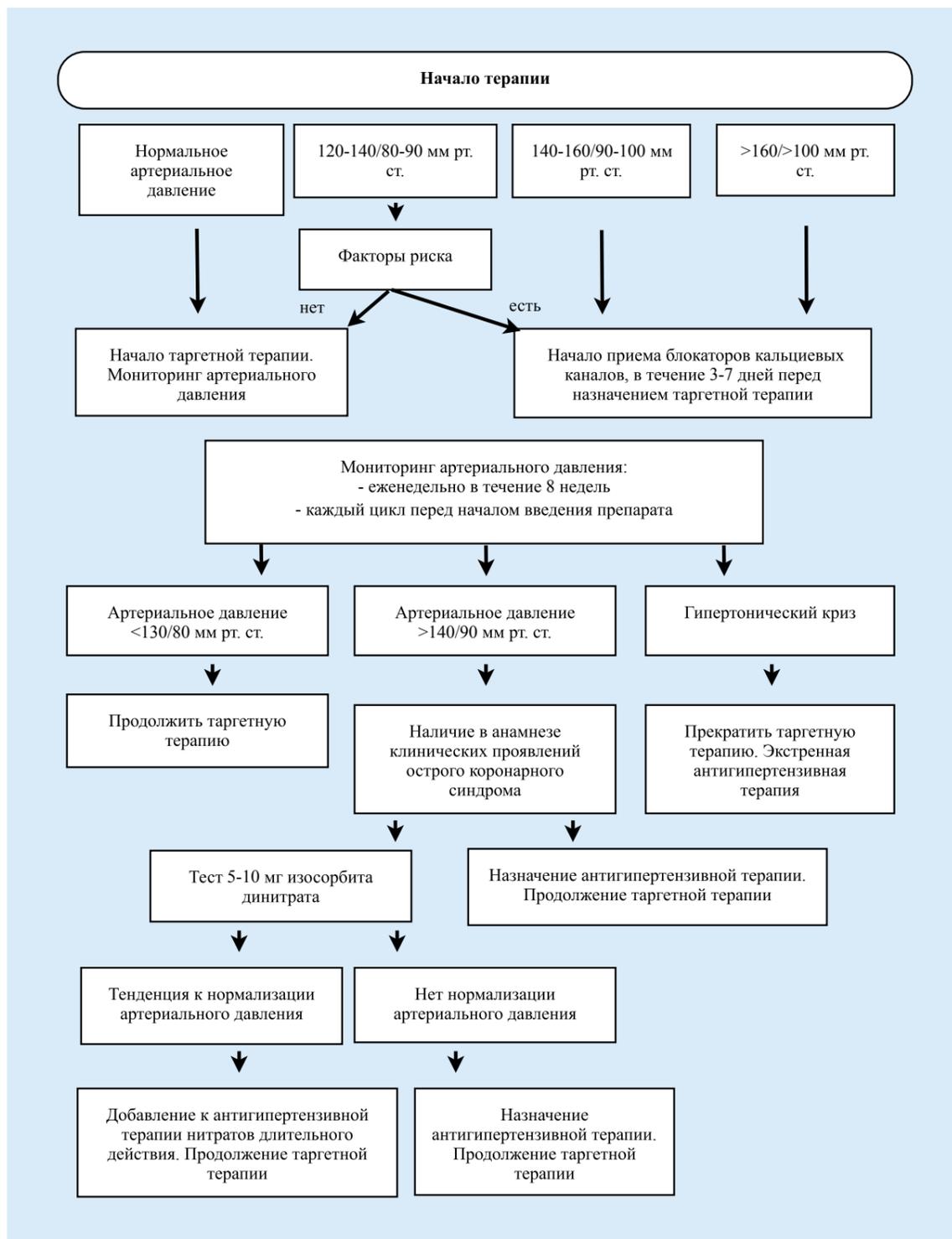


Рис. 1. Тактика ведения больных и мониторинг артериального давления на фоне таргетной терапии.

Начало на стр. 3
(«В.А. Чубенко
Осложнения таргетной терапии...»)

щим переходом на поддерживающие дозы (20-30 мг/сутки пероральный преднизолон). Пациентам с выраженной дыхательной недостаточностью необходим увлажненный кислород.

Токсичность со стороны мочевогоделительной системы

Патофизиология

Фильтрационный барьер в почечных клубочках представлен эндотелиальными клетками, подоцитами и компонентом базальной мембраны. Взаимодействие сосудистого эндотелиального фактора роста, который секретируется подоцитами, с VEGFR2 на поверхности эндотелиальных клеток почечного клубочка является основным фактором, регулирующим функцию фильтрационного аппарата почки на фоне различных воздействий. В преclinical исследованиях было показано, что делеция в гене VEGF в подоцитах приводит к нарушению фенестрации эндотелиальных клеток, апоптозу подоцитов, разрушению мезангия, протеинурии и микроангиопатии [2]. Клинически токсичность со стороны мочевогоделительной системы может проявляться бессимптомной протеинурией, острой почечной недостаточностью и нефротическим синдромом. В случае биопсии почки могут быть обнаружены пролиферативный гломерулонефрит, интерстициальный нефрит и тромботическая микроангиопатия [2].

Токсичность на фоне ингибиторов VEGF/VEGFR

(**бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб**) бессимптомная или средней степени тяжести (3% - большие различными солидными опухолями, 7-8% - большие почечно-клеточным раком). Нефротический синдром или почечная недостаточность, требующая диализа, встречается у менее 0,5% пациентов [2].

Диагностика, наблюдение и лечение

Пациенты, получающие бевацизумаб, перед каждым его введением должны выполнять дипстик-анализ мочи с целью мониторинга протеинурии. Суточную потерю белка измерять при наличии 2+ в тест-полосках.

Временное прекращение анти VEGF терапии рекомендуется в случае суточной потери белка от 2 до 3,5 гр. Полностью прекратить таргетную терапию следует при нефротическом синдроме.

Токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта

Патофизиология

Перфорация и образование фистул на фоне терапии ингибиторами VEGF развиваются вследствие ишемических изменений в кишечной стенке, нару-

шениях неоваскуляризации и повышенной активации тромбоцитов [2]. Риск развития подобных осложнений увеличивается у больных колоректальным раком, раком желудка, яичников, поджелудочной железы.

Патогенетические механизмы развития диареи на фоне ингибиторов EGFR связаны с повышенной секрецией ионов хлора и нарушением абсорбции натрия в кишке, т.е. диарея является осмотической [13]. В нормальной слизистой кишки абсорбция натрия и секреция хлора регулируется циклической АМФ (аденозин-монофосфат) и внутриклеточным кальцием. Кроме того, в норме эпидермальный фактор роста, рецептор которого до 80% экспрессируется в слизистой кишки, снижает секрецию хлора за счет протеинкиназы С, фосфоинзитол-3-киназы и тромбоспандина А2. Таким образом, ингибиторы EGFR могут блокировать эту регуляторную петлю, повышая секрецию хлора и вызывая секреторную диарею. Интересно отметить, что ингибиторы EGFR2 (трастузумаб) не обладают токсичностью со стороны желудочно-кишечного тракта. Это связано с тем, что в патогенезе диареи имеет значение подавление сигналов от гомодимеров EGFR/EGFR, чем от гетеродимеров EGFR/Her2. Кроме того, одной из гипотез является прямое цитотоксическое действие на слизистую кишки, что приводит к нарушению обмена электролитами и липидами. Доказательством является повышение желудочно-кишечной токсичности с увеличением дозы ингибиторов тирозинкиназ и отсутствие корреляции между концентрацией препарата в плазме и токсичностью.

Повышение трансаминаз и гипербилирубинемия связаны с прямой блокадой эпидермального фактора роста и UGT1A1 (UD11) гепатоцитов, которая может привести к хроническому гепатиту и некрозу [13].

На фоне введения ритуксимаба возможна реактивация вируса гепатита В и С. Это связано с наличием мутаций в геноме вируса (L110R, R122K, Y/F134S, P142L, D144A) и высоким титром антиHbS-антител у больных до начала лечения [15].

Клинические данные

Несмотря на низкий уровень перфорации (до 2-4%) на фоне лечения, этот побочный эффект увеличивает показатель летальности до 21,7% [19]. При этом доза препарата и число циклов проведенного лечения не влияют на их частоту. Практически идентичные данные наблюдаются при использовании сорафениба и сунитиниба.

Диарея на фоне лечения цетуксимабом и панитумумабом встречается до 21% случаев [23]. В клинических исследованиях на фоне терапии эрлотинибом и лапатинибом реги-

Степень	Клиническая картина	Лечение
1	<4 раз стул в день	Временное прекращение препарата. Диета. Лоперамид 4 мг внутрь и далее по 2 мг каждые 2 часа (не более 16 мг) либо после эпизода жидкого стула. После прекращения диареи возобновление таргетной терапии в прежней дозе
2	4-6 раз стул	Временное прекращение препарата. Лоперамид 4 мг внутрь и далее по 2 мг каждые 2 часа (не более 16 мг) либо после эпизода жидкого стула. Показана внутривенная гидратация <24 часов. Назначение антибактериальных препаратов - фторхинолонов. После прекращения диареи возобновление таргетной терапии в редуцированной на 20% дозе
3	>7 раз стул в день	Временное прекращение препарата. Лоперамид 4 мг внутрь и далее по 2 мг каждые 2 часа (не более 16 мг) либо после эпизода жидкого стула. Показана внутривенная гидратация >24 часов, госпитализация. Назначение антибактериальных препаратов - фторхинолонов. После прекращения диареи возобновление таргетной терапии в редуцированной на 20% дозе
4	жизнеугрожающие клинические проявления обезвоживания (коллапс)	Отмена таргетной терапии. Госпитализация. Экстренная терапия (гидратация, фторхинолоны, лоперамид)

Таблица 4. Лечение диареи на фоне таргетной терапии

стрируется диарея у 40-60% больных. При этом почти в 10% случаев наблюдается 3 или 4 степень токсичности.

Гепатотоксичность на фоне терапии ингибиторов EGFR регистрируется в 10% случаев (2% - 2-3 степень) [13].

Лечение

На сегодняшний день безопасность возобновления приема ингибиторов VEGF/VEGFR после перфорации кишечной стенки, как и сроки их назначения не известны. В большинстве клинических исследований данный побочный эффект является причиной отмены препарата.

Лечение диареи на фоне ингибиторов EGFR представлено в таблице 4 [13].

Окстреотид для лечения диареи на фоне ингибиторов тирозинкиназ неэффективен.

Профилактическое назначение противовирусных препаратов (ламивудин) необходимо у больных гепатитом В и С перед введением ритуксимаба.

Кожная токсичность

Патофизиология

Рецептор эпидермального фактора роста в норме экспрессируется в клетках фолликулярного эпителия, кератиноцитах, потовых и сальных железах, капиллярах дермы. Блокада EGFR приводит к повышенной экспрессии регулятора роста р 27(Kip1), что ведет к нарушению пролиферации клеток, фолликулиту и сыпи. В повторных биопсиях отмечается истончение рогового слоя, инфильтрация лейкоцитами и гиперкератинизация [4]. Наиболее типичным проявлением кожной токсичности является угре видная сыпь. Она отличается от возрастных угрей отсутствием комедонов.

Одной из гипотез развития кожной токсичности на фоне введения ритуксимаба является повышенная секреция цитоки-

нов (интерферон-альфа, интерлейкин-6) [15]

Ладонно-подошвенный синдром (hand-foot синдром) на фоне терапии сунитинибом и сорафенибом может развиваться вследствие того, что эти препараты могут выделяться через потовые железы, соответственно, создавая большую концентрацию на ладонях и стопах, оказывая прямое токсическое действие. Однако, на сегодняшний день обнаружено, что кератиноциты не имеют на своей поверхности VEGFR и FLT-3. Другой гипотезой является отрицательное влияние этих препаратов через рецепторы VEGFR и PDGFR на капиллярное русло дистальных отделов конечности, что приводит к нарушению трофики кожи и появлению воспалительного процесса. Еще одной теорией развития ладонно-подошвенного синдрома является прямое подавление ингибиторами тирозинкиназ белка c-Kit, который в большом количестве экспрессируется на поверхности кератиноцитов. Данный побочный эффект очень редко встречается при использовании иматиниба. Таким образом, единого патогенетического механизма развития hand-foot синдрома на сегодняшний день не обнаружено. Вероятно, это комплексный процесс нарушения пролиферации эпителия потовых желез через PDGFR/c-Kit рецепторы и изменения капилляров через VEGF сигнальный путь [4].

Клинические данные

Угревидно-подобная сыпь встречается у 85% больных на фоне терапии цетуксимабом. При этом токсичность 3 степени наблюдается до 16% [23]. Как правило, она появляется в пределах 2 недель после начала лечения. Наиболее часто сыпь располагается на лице (нос, подбородок, носогубный треугольник, лоб, периорбитальные

зоны) и в зоне «декольте» (грудь, спина, плечи). У 35% больных отмечается кожный зуд, приводящий к появлению расчесов и вторичному инфицированию (Staphylococcus aureus или Herpes simplex). В клинических исследованиях наблюдается положительная корреляция между 3 степенью сыпи, объективным ответом и общей выживаемостью.

У 10-15% больных после 4-8 недель терапии ингибиторами EGFR наблюдается поражение ногтей, которое может прогрессировать в паронихию.

Ладонно-подошвенный синдром является одним из дозозамещающих симптомов, характерных для этой группы препаратов. Он встречается у 20-30% больных. В 10% регистрируется hand-foot синдром 3 степени [4].

Кожная токсичность на фоне лечения ритуксимабом встречается редко (0,07%). Она может проявляться паранеопластическим пемфигом, синдромом Стивенса-Джонсона, везикуло-буллезным дерматитом либо токсическим эпидермальным некролизом. Как правило, время развития подобных осложнений составляет 1-13 недель на фоне лечения. Необходимо отметить, что в анамнезе у пациентов с кожной токсичностью было длительное введение антибиотиков, назначение химиотерапии или хронический инфекционный процесс [15].

Лечение

Лечение кожной токсичности необходимо проводить в зависимости от ее степени и после консультации дерматолога (табл. 5) [13].

Рекомендации по лечению также включают ограничение мыльной воды и душа, использование теплой воды и специфических увлажняющих и смягчающих кремов [13].

Лечение ладонно-подошвенного синдрома представлено в таблице 6 [4].

Заключение

Побочные эффекты, связанные с таргетной терапией, являются результатом биологического действия этой группы препаратов. Как правило, они обратимы, но в ряде случаев могут быть жизнеугрожающими и даже приводить к смерти.

Список литературы

1. Cheitlin, M. D., Armstrong, W. F., Aurigemma, G. P., Beller, G. A., Bierman, F. Z., Davis, J. L., Douglas, P. S., Faxon, D. P., Gillam, L. D., Kimball, T. R., Kussmaul, W. G., Pearlman, A. S., Philbrick, J. T., Rakowski, H., Thys, D. M., Antman, E. M., Smith, S. C. J., Alpert, J. S., Gregoratos, G., Anderson, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Fuster, V., Jacobs, A. K., Gibbons, R. J., and Russell, R. O. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 108. 9. p. 1146-1162. 2003.

2. Chen H. X., Cleck J. N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 6. 8. p. 465-477. 2009.

3. Chien K. R. Herceptin and the heart—a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med*. 354. 8. p. 789-790. 2006

4. Chu D., Fillos T., Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*. 47. p. 176-186. 2008

5. Crone, S. A., Zhao, Y. Y., Fan, L., Gu, Y., Minamisawa, S., Liu, Y., Peterson, K. L., Chen, J., Kahn, R., Condorelli, G., Ross, J. J., Chien, K. R., and Lee, K. F. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 8. 5. p. 459-465. 2002.

6. Eppler, S. M., Combs, D. L., Henry, T. D., Lopez, J. J., Ellis, S. G., Yi, J. H., Annex, B. H., McCluskey, E. R., and Zioncheck, T. F. A target-mediated model to describe the pharmacokinetics and hemodynamic effects of recombinant human vascular endothelial growth factor in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 72. 1. 20-32. 2002

7. Ewer, M. S., Vooletich, M. T., Durand, J. B., Woods, M. L., Davis, J. R., Valero, V., and Lenihan, D. J. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 23. 31. p. 7820-7826. 2005

8. Force T., K. D., Van Etten R. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 7. p. 332-344. 2007

9. Geiger S., L. V., Suhl P., Heinemann V., Stemmler H-J. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anti-Cancer Drugs*. 21. p. 578-590. 2010

10. Giordano, F. J., Gerber, H. P., Williams, S. P., VanBruggen, N., Bunting, S., Ruiz-Lozano, P., Gu, Y., Nath, A. K., Huang, Y., Hickey, R., Dalton, N., Peterson, K. L., Ross, J. J., Chien, K. R., and Ferrara, N. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to

maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98. 10. p. 5780-5785. 2001.

11. Giordano, F. J., Gerber, H. P., Williams, S. P., VanBruggen, N., Bunting, S., Ruiz-Lozano, P., Gu, Y., Nath, A. K., Huang, Y., Hickey, R., Dalton, N., Peterson, K. L., Ross, J. J., Chien, K. R., and Ferrara, N. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98. 10. p. 5780-5785. 2001.

12. Guarneri, V., Lenihan, D. J., Valero, V., Durand, J. B., Broglio, K., Hess, K. R., Michaud, L. B., Gonzalez-Angulo, A. M., Hortobagyi, G. N., and Esteva, F. J. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 24. 25. p. 4107-4115. 2006.

13. Harandi, A., Zaidi, A. S., Stocker, A. M., and Laber, D. A. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers. *J Oncol*. 2009.

14. Hasinoff B. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 244. p. 190-195. 2010

15. Kimby, E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 31. 6. p. 456-473. 2005.

16. McDermott, D. F., Sosman, J. A., Gonzalez, R., Hodi, F. S., Linette, G. P., Richards, J., Jakub, J. W., Beeram, M., Tarantolo, S., Agarwala, S., Frenette, G., Puzanov, I., Cranmer, L., Lewis, K., Kirkwood, J., White, J. M., Xia, C., Patel, K., and Hersh, E. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. *J Clin Oncol*. 26. 13. 2178-2185. 2008.

17. Perez, E. A., Koehler, M., Byrne, J., Preston, A. J., Rappold, E., and Ewer, M. S. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*. 83. 6. p. 679-686. 2008.

18. Perik, P. J., de Vries, E. G., Gietema, J. A., van der Graaf, W. T., Smilde, T. D., Sleijfer, D. T., and van Veldhuisen, D. J. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 9. 2. p. 173-177. 2007.

19. Randall, L. M. and Monk, B. J. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 117. 3. p. 497-504. 2010.

20. Saad A, A. J. Trastuzumab and cardiac toxicity: monitoring in the adjuvant setting. *Community Oncology*. 4, 739. 2007.

21. Scappaticci, F. A., Skillings, J. R., Holden, S. N., Gerber, H. P., Miller, K., Kabbinnar, F., Bergsland, E., Ngai, J., Holmgren, E., Wang, J., and Hurwitz, H. 2007. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 99. 16. p. 1232-1239. 2007.

22. Seidman, A., Hudis, C., Pierr, M. K., Shak, S., Paton, V., Ashby, M., Murphy, M., Stewart, S. J., and Keefe, D. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 20. 5. p. 1215-1221. 2002.

23. Tol J., P. C. J. A. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *Clinical Therapeutics*. 3. p. 437-454. 2010.

24. Yeh, E. T. and Bickford, C. L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 53. 24. 2231-2247. 2009.

Степень	Клиническая картина	Лечение
1	бессимптомные пятнистые или узловые высыпания или эритема	местно антибиотики (метронидазол, эритромицин, клиндамицин); кортикостероиды в виде крема при воспалительном компоненте
2	пятнистые или узловые высыпания или эритема; площадь поражения менее 50%	пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин); кортикостероиды в виде крема при воспалительном компоненте
3	пятнистые или узловые высыпания или эритема; площадь поражения более 50%	пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин); пероральные кортикостероиды не назначаются до прекращения воспалительных изменений
4	генерализованная сыпь, язвы, буллезный дерматит	пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин); пероральные кортикостероиды не назначаются до прекращения воспалительных изменений

Таблица 5. Лечение кожной токсичности

Степень	Клиническая картина	Лечение
1	Незначительные изменения кожи (эритема) без боли	местное лечение кремами, содержащими мочевины, ланолин и антисептик (гидроксихинолин), использование теплых водных растворов сульфата магния, смягчающие кремы aloe vera
2	Кожные изменения (отек, кровотечение) или боль, не влияющая на функцию конечностей	временное прекращение терапии (с последующей возможной редукцией дозы) на фоне местного лечения, возможно использование диметил сульфоксида, витамина B6, кортикостероидов, витамина E, цеlexоксига
3	Язвенный дерматит или другие кожные изменения с болью, ограничивающую функцию конечности	временное прекращение терапии на фоне местного и системного лечения, при возобновлении токсичности - отмена препарата

Таблица 6. Лечение ладонно-подошвенного синдрома

АБИРАТЕРОН УВЕЛИЧИВАЕТ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

18 сентября 2012 в журнале *Lancet Oncology* были опубликованы результаты окончательного анализа общей выживаемости пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, которые получали абиратерон в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы COU-AA-301. Ранее сообщалось, что по предварительным результатам абиратерон улучшает общую выживаемость, однако, данные окончательного анализа стали известны только сейчас.

В 147 исследовательских центрах 13 стран были включены 1195 пациентов, в прошлом получавших химиотерапию на основе доцетаксела. Пациенты распределялись в соотношении 2:1 в:

- группу абиратерона ацетата (1000 мг в сутки) в комбинации с преднизолоном (5 мг 2 раза в сутки) (797 больных) или
- группу плацебо в комбинации с преднизолоном (398 больных).

Основным оцениваемым показателем была общая выживаемость, дополнительными — время до ПСА-прогрессии (повышение концентрации ПСА до определенного уровня), выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (согласно заранее опре-

деленным критериям), а также частота ПСА-ответа.

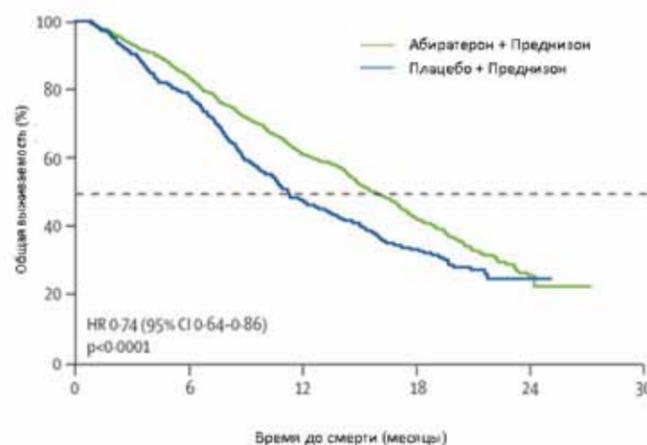
Общая выживаемость составила 15,8 месяцев в группе абиратерона и 11,2 месяца в группе плацебо. Различия оказались высоко достоверными (отношение рисков (HR) 0,74; p < 0,0001).

При медиане наблюдения 20,2 месяца, медиана времени до ПСА-прогрессирования была 8,5 и 6,6 месяцев для абиратерона и плацебо соответственно (HR 0,63, p < 0,0001). Медиана выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным - 5,6 и 3,6 мес. (HR 0,66,

p < 0,0001), ПСА ответ - 29,5% против 5,5% (p < 0,0001).

На основании окончательных результатов, авторы делают вывод, что абиратерон достоверно влияет на общую выживаемость больных, как основную точку эффективности терапии.

Источник: K. Fizazi с соавт. 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. *The Lancet Oncology*. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0



ЛЕЧЕНИЕ ИММУНООБУСЛОВЛЕННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Получение документального подтверждения эффективности анти-CTLA-4 антитела - ипилимумаба, обеспечивавшего лицензирование этого препарата в FDA для лечения метастатической меланомы, свидетельствует о необходимости распространения знаний об уникальных побочных эффектах этого препарата среди сообщества онкологов [1,2]. Лечащий врач должен быстро оценивать токсические эффекты ипилимумаба и провести их адекватное лечение. Лечение при возникновении токсических эффектов ипилимумаба требует объединенных усилий междисциплинарной команды специалистов под руководством лечащего врача, включающую, в том числе, медицинских сестер, которые обычно контактируют с пациентом. Кроме того, для специалистов смежных специальностей, участвующих в таком консилиуме, важно понимать тактику лечения иммунообусловленных нежелательных явлений (НЯ). Это касается гастроэнтерологов, эндокринологов, гепатологов, дерматологов, хирургов и других специалистов. Для лечения иммунообусловленных НЯ были разработаны терапевтические алгоритмы, описанные в инструкции к ипилимумабу, однако, более детальное рассмотрение методов лечения этих новых токсических эффектов должно быть полезным для врачей, которые лечат пациентов с меланомой [3].

Иммунообусловленные НЯ: Что это? Когда они развиваются? Что при этом происходит?

На ранних этапах разработок стало очевидным, что ипилимумаб индуцирует дозозависимые иммунообусловленные воспалительные побочные эффекты. Наиболее частые системные побочные эффекты включают кожные осложнения, НЯ со стороны кишечника, печени и гипофиза. При иммуногистохимическом исследовании пораженной кожи и участка кишечника была выявлена инфильтрация Т-клетками (CD4 и CD8): чем больше было клеток, тем интенсивнее развивались побочные явления [4]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а также быстрое разрешение некоторых симптомов иммунообусловленных НЯ при применении антитела к фактору некроза опухоли альфа - инфликсимаба - свидетельствует о том, что иммунообусловленные НЯ связаны с выбросом цитокинов активированными Т-клетками [5]. По данным комбинированного анализа 325 пациентов, получавших ипилимумаб в дозе 10 мг/кг

4 раза каждые 3 недели, общая частота НЯ, связанных с препаратом, составила 84,6%, из которых иммунообусловленные явления любой степени тяжести наблюдались у 72,3% пациентов [6]. Иммунообусловленные НЯ 3 и 4 степени наблюдались у 25,2% пациентов и включали в основном явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (12%), печени (7%), кожи (3%) и органов эндокринной системы (3%). Для этих побочных эффектов характерно определенное время развития. Кожные нежелательные явления развиваются через 2-3 недели после лечения (после введения одной дозы). Затем через 6-7 недель (после введения 2-3 доз) развиваются явления со стороны ЖКТ и печени, и, наконец, в среднем через 9 недель после введения последней дозы ипилимумаба проявляются эндокринные нежелательные эффекты (после получения 3-4 доз). Частота связанных с применением ипилимумаба иммунообусловленных НЯ 3 и 4 степени возрастает с увеличением дозы. Так, эти нежелательные явления не наблюдались при применении ипилимумаба в дозе 0,3 мг/кг. Небольшой процент иммунообусловленных НЯ наблюдался при применении ипилимумаба в дозе 1 мг/кг. Иммунообусловленные НЯ развивались у 10% пациентов при применении ипилимумаба в дозе 3 мг/кг, а при назначении ипилимумаба в дозе 10 мг/кг частота иммунообусловленных НЯ возросла более 20% [7].

Аллергические и анафилактические реакции в процессе инфузии наблюдаются редко, так как ипилимумаб является человеческим антителом.

Длительный период полужизни ипилимумаба может объяснить медленное разрешение многих иммунообусловленных НЯ. Основным подходом к лечению иммунообусловленных НЯ 1 и 2 степени является использование поддерживающей симптоматической терапии; при более тяжелых иммунообусловленных НЯ назначается пероральные и парантеральные стероиды. При этом приемлемым считается как пропуск дозы, так и окончание терапии. Рецидивирующие иммунообусловленные НЯ 2 степени тяжести также могут потребовать пропуска дозы препарата или назначения стероидов. Алгоритмы лечения токсических эффектов, описанные ниже, доступны в электронном виде во вкладыше в упаковку ипилимумаба. Они детально описывают тактику лечения, разработанную с учетом тяжести и природы конкретного иммунообуслов-

ленного НЯ.

Колит

Диарея развивается у пациентов, получающих ипилимумаб, с частотой до 44% [2,8-12]. О диарее 3 или 4 степени тяжести (на 7 эпизодов диареи больше по сравнению с нормальной частотой дефекации в течение 24 часов) сообщается у 18% пациентов при применении ипилимумаба в дозе 10 мг/кг [2]. Диарея 3/4 степени тяжести может быть причиной слабости, электролитного дисбаланса и снижения массы тела. Диарея также может сопровождаться колитом, который, в случае, если он не будет распознан, может привести к кишечной непроходимости и перфорации кишки. До настоящего времени на фоне терапии ипилимумабом сообщалось о единичных случаях перфорации кишки, потребовавших резекции [8,13]. В отличие от хронических воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона или неспецифический язвенный колит, колит, связанный с применением ипилимумаба, преимущественно развивается в нисходящем отделе толстой кишки [12]. Инфильтраты из нейтрофилов наблюдаются у 46% пациентов, лейкоцитарные инфильтраты - у 15% и смешанные нейтрофильно-лейкоцитарные инфильтраты - у 38% [12,14].

При диарее легких степеней тяжести (степень тяжести 1 - увеличение частоты дополнительно на 2 эпизода по сравнению с исходной частотой стула в течение 24 часов) должно проводиться симптоматическое лечение с использованием лоперамида, пероральной гидратации и возмещения электролитов. Положительный эффект может оказать диета, разработанная американской ассоциацией диетологов для пациентов с колитом. При персистирующей диарее или при развитии более тяжелой диареи необходимо исключить бактериальную или паразитарную инфекцию, вирусный гастроэнтерит и колиты другой этиологии путем оценки количества лейкоцитов в кале, биологического исследования кала и определения титра *Clostridium difficile*. Для лечения диареи второй степени тяжести может быть добавлен пероральный дифеноксилат гидроклорид и атропина сульфат 4 раза в день и будесонид 9 мг в день. При персистирующей диарее 2 степени тяжести или диарее 1-2 степени тяжести, сопровождающейся кровотечением, рекомендуется эндоскопическое исследование для подтверждения или исключения колита. В основном эндоскопическое исследование

безопасно для больных с побочными эффектами со стороны ЖКТ на фоне применения ипилимумаба, однако, существует риск перфорации во время биопсии. Наличие и характер колита могут оказывать влияние на план лечения пациента. Так, диффузное изъязвление и кровотечение в условиях диареи 2 степени тяжести может потребовать проведения курса пероральных кортикостероидов и пропуска дозы ипилимумаба, а также может представлять риск с точки зрения перфорации кишечника.

При диарее 3 или 4 степени тяжести (дополнительно 7 или более эпизодов дефекации по сравнению с исходной частотой в течение 24 часов) лечение ипилимумабом необходимо окончательно прекратить и начать внутривенную инфузионную терапию и восполнение электролитов. Необходимо внутривенно ввести 125 мг метилпреднизолона. Затем можно назначить перорально дексаметазон 4 мг каждые 4 часа или преднизон 1-2 мг/кг в день с постепенным снижением дозы и прекратить терапию в течение следующих 6 недель. Обычно существенное улучшение симптомов со стороны ЖКТ наблюдается в течение 1-2 недель. Дозы стероидов необходимо снижать в течение минимум 4 недель для того, чтобы гарантировать полное разрешение симптомов. У пациентов с диффузным или выраженным изъязвлением и/или кровотечением необходимо снижение дозы глюкокортикоидов в течение 6-8 недель, так как быстрое снижение дозы может привести к рецидиву или ухудшению симптомов. Использование опиатов или других анальгетиков может маскировать боль, связанную с колитом на фоне применения ипилимумаба. Повышенная осторож-

ность должна сохраняться в отношении осложнений со стороны ЖКТ, включая перфорацию и кишечную непроходимость. При этом следует помнить о необходимости назначения обзорной рентгенографии или компьютерной томографии (КТ), а также консультации хирурга, особенно если пациент поступает в стационар для лечения иммунообусловленных НЯ со стороны ЖКТ.

Если симптомы не уменьшаются в течение 48-73 часов после начала применения внутривенных стероидов с последующим переходом на высокие дозы пероральных кортикостероидов, альтернативой является назначение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг каждые 2 недели [5,15]. После того, как будет достигнуто уменьшение симптомов, что может произойти очень быстро, инфликсимаб следует отменить и продолжить терапию кортикостероидами с постепенным снижением доз в течение 45-60 дней. Возможно усиление токсических эффектов ипилимумаба со стороны ЖКТ в процессе курса кортикостероидной терапии. Во время постепенного снижения дозы стероидов возможно усугубление симптомов, что требует возврата к более высоким дозам кортикостероидов - 80 или 100 мг и последующего более длительного постепенного снижения дозы, а также дополнительного назначения инфликсимаба. При диарее или колите 3 или 4 степени тяжести ипилимумаб необходимо окончательно отменить.

Кожная токсичность

Диффузная эритематозная макулопапулярная сыпь, которая может сопровождаться интенсивным зудом, наблюдалась у 47-68% пациентов и развивалась в среднем через 3-4 недели после начала применения ипилимумаба [1-3, 7-9].



У 4% пациентов этот побочный эффект был тяжелым.

Сыпь, индуцированная ипилимумабом, может носить довольно локализованный характер или может быть представлена отдельными пятнами. При микроскопическом исследовании определяется периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, которая в большинстве случаев распространяется глубоко в дерму [4]. При иммуногистохимическом исследовании в непосредственной близости от меланоцитов, подвергающихся апоптозу, выявляются CD4 лимфоциты и мелан-А-специфические CD8 Т-клетки, что свидетельствует о том, что иммунный ответ направлен против меланоцитов [4]. Это соответствует данным о развитии витилиго в 11% случаев на фоне применения ипилимумаба [7]. Большинство кожных заболеваний и зуд, связанные с ипилимумабом, в основном лечатся симптоматически. Эти явления обычно не требуют пропуска дозы или отмены препарата. Рекомендовано применение местных глюкокортикоидов (например, крем бетаметазон 0,1%) и кремов, содержащих мочевину, в комбинации с пероральными противозудными препаратами (например, дифенгидрамина HCl и гидроксизина HCl) [3]. При дерматологических иммунообусловленных НЯ 3 степени тяжести необходимо продолжить назначать ипилимумаб в той же дозе и начать применение пероральных стероидов с последующим снижением дозы в течение 3-4 недель, начиная с 1 мг/кг преднизолона или 4 мг дексаметазона 4 раза в день перорально. Введение ипилимумаба можно приостановить при среднетяжелой и тяжелой кожной токсичности, однако этот препарат стоит окончательно отменить при тяжелых, угрожающих жизни токсических эффектах со стороны кожи. В этом случае начинают терапию кортикостероидами в дозе 1-2 мг/кг преднизона перорально с постепенным снижением дозы не менее чем в течение 30 дней. На фоне применения ипилимумаба сообщалось о редких случаях токсического эпидермального некролиза, а также о синдроме Стивена-Джонсона (менее чем у 1% пациентов в обоих случаях), и несколько пациентов с этими состояниями умерли.

Эндокринопатии

Гипотиреоз является частым осложнением при лечении ипилимумабом, и его частота

Симптомы гипотиреоза, обусловленного ипилимумабом

Изменения поведения, слабость, выраженные головные боли, затуманенность зрения или диплопия, миалгия, снижение аппетита, тошнота и рвота

составляет приблизительно 1,5% [16,17].

Клиническая картина может быть не выраженной. Изменения зрения и/или головные боли у пациентов с метастатической меланомой также должны вызвать подозрение на предмет возможных метастазов в центральную нервную систему или орган зрения и требуют проведения магниторезонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием гадолинием. Гипофизит по данным МРТ головного мозга может выглядеть как диффузное гетерогенное увеличение гипофиза, однако, результаты МРТ могут быть полностью нормальными [18]. При подозрении на гипофизит с дисфункцией гипофиза лабораторное обследование включает определение тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4, адренкортикотропного гормона, кортизола и лютеинизирующего гормона в крови. У женщин также определяют фолликулостимулирующий гормон, а у мужчин – тестостерон. Типично поражается передняя доля гипофиза и, как следствие, нарушается функция щитовидной железы, половых желез и надпочечников, однако, может наблюдаться изолированное нарушение функций в этих органах. Гипофизит приводит к снижению уровня свободного Т4, а также ТТГ, однако, вследствие периферического тиреоидита, который приводит к гипотиреозу, наблюдается повышение ТТГ на фоне низких уровней Т3 и свободного Т4.

Гипофизит, сопровождающийся клинически значимой надпочечниковой недостаточностью и гипотензией, дегидратацией и электролитным дисбалансом, например, гипонатриемией и гиперкалиемией, являются фоном для развития адренальных кризов. Еще до получения результатов лабораторных анализов необходима госпитализация и внутривенное введение стероидов с минералокортикоидной активностью, таких, как метилпреднизолон. С использованием соответствующих бактериологических исследований и методов визуализации необходимо исключить инфекции и сепсис. Если состояние пациента клинически стабильно, следует назначить преднизолон в дозе 1 мг/кг перорально. Дозы кортикостероидов обычно можно постепенно снижать в течение 30 дней до достижения физиологической замещающей дозы. Заместительная терапия тестостероном и/или назначение тиреоидных гормонов могут быть постоянными, так как потребность в этих гормонах может уменьшаться в течение нескольких месяцев у некоторых пациентов. Заместительная терапия кортизоном также может быть постоянной у небольшого процента пациентов. При эндокринопатиях 2 степени тяжести терапию ипилимумабом можно безопасно продолжить, о чем свидетельствует накопленный опыт, однако, до продолжения лечения пациент должен подписать

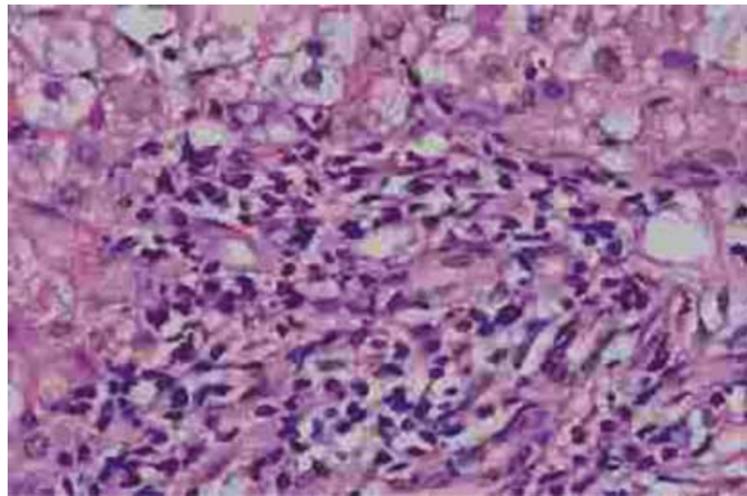
информированное согласие, так как возможно дальнейшее нарушение эндокринных функций. Эндокринопатии 3 и 4 степени требуют отмены ипилимумаба.

На фоне терапии ипилимумабом также возможно развитие изолированной дисфункции щитовидной железы, которое выражается в аутоиммунном тиреоидите с повышением уровня свободного Т4, что в последующем приводит к состоянию гипотиреоза вследствие «истощения» функции щитовидной железы. Современные рекомендации, описанные во вкладыше в упаковку ипилимумаба, включают контроль исходных уровней ТТГ и свободного Т4. Последующий мониторинг этих гормонов проводится каждые 3 недели в процессе индукционной терапии ипилимумабом и каждые 3 месяца в течение 6 месяцев после завершения терапии.

На фоне лечения также можно наблюдать изолированную надпочечниковую недостаточность, не связанную с гипофизитом [19].

Гепатит

Гепатотоксичность наблюдается у 3-9% пациентов, получающих ипилимумаб [1,2,6-9]. Обычно она проявляется бессимптомным повышением уровней трансаминаз и билирубина, хотя у некоторых пациентов также повышается температура и нарушается общее самочувствие. По данным биопсии печени выявляется диффузная Т-клеточная инфильтрация, что согласуется с диагнозом иммунного гепатита.



Это состояние необходимо дифференцировать с прогрессирующим метастатическим поражением печени, а также гепатитами другой природы, такими, как вирусные гепатиты, или другими специфическими токсическими реакциями на лекарственные препараты. Следует выполнить стандартное лабораторное обследование для исключения вирусного гепатита, прогрессирования заболевания и других нарушений функции печени, связанных с медикаментозной терапией. Современный алгоритм лечения гепатотоксических иммунообусловленных НЯ включает применение внутривенных кортикостероидов в высокой дозе в течение 24-48 часов при степени токсичности 3-4 с последующим пероральным назначением дексаметазона в дозе 4 мг каждые 4

часа или преднизона 1-2 мг/кг перорально с постепенным снижением дозы глюкокортикоидов в течение не менее 30 дней. Показатели анализа крови, характеризующие функцию печени, в случае их повышения более 8 норм, необходимо контролировать через день до тех пор, пока они не начнут снижаться. Затем контроль осуществляется еженедельно до нормализации лабораторных показателей. Кроме того, такое повышение показателей функции печени требует остановки введения ипилимумаба. Если сывороточные уровни трансаминаз не снижаются в течение 48 часов после начала системных кортикостероидов, необходимо рассмотреть вопрос о назначении микофенолата мофетила в дозе 500 мг каждые 12 часов перорально.

Использование инфликсимаба в связи с его потенциальной гепатотоксичностью следует избегать. В одном сообщении описано применение антицитотарного глобулина после развития у пациента тяжелой гепатотоксичности на фоне ипилимумаба несмотря на назначение высоких доз стероидов и микофенилата мофетила [20]. Гепатит, ассоциированный с анти-СТЛ-4, может характеризоваться волнообразным течением с увеличением и затуханием активности, что может потребовать применения нескольких курсов терапии кортикостероидами с постепенным снижением дозы. Значительная частота гепатотоксических эффектов наблюдалась при применении ипилимумаба в комбинации с дакарбазином, что может быть обусловлено связанной с дакарбазином гепатотоксичностью, которая усиливается на фоне назна-

доз кортикостероидов, инфузионную терапию и повторные инъекции инфликсимаба [21]. При развитии резистентного ко всем этим терапевтическим мероприятиям колита пациенту исключается пероральное питание за исключением необходимых пероральных лекарственных препаратов. Больному устанавливается центральный венозный катетер и обеспечивается «полный покой» кишечнику за счет полного перехода на парентеральное питание, даже если речь идет о периоде длительностью 2-3 месяца [3]. В таких случаях диарея и симптомы колита могут сохраняться несмотря на исключение перорального питания и переход полностью на парентеральное питание, при этом постепенное снижение дозы стероидов становится невозможным. В этих случаях при подтверждении рецидивирующего воспаления по данным колоноскопии рациональным может быть наложение илеостомы, что обеспечивает полное выключение функции кишечника. По опыту авторов, 3-4 месяцев бывает достаточно для разрешения воспаления, улучшения колоноскопической картины и исчезновения диареи. В это время илеостоме можно убрать хирургическим способом при условии полного разрешения колита по данным КТ живота и повторной колоноскопии. В очень редких случаях при рефрактерном ко всем методам лечения колите, индуцированном ипилимумабом, может потребоваться частичная или даже тотальная резекция кишки. Перфорация кишки случается редко – менее чем у 1% пациентов, но об в этих случаях всегда нужно помнить при проведении дифференциального диагноза. Риск смерти в связи с терапией ипилимумабом низкий и составляет 1% или менее, однако, летальные исходы часто связаны с осложнениями со стороны ЖКТ [1,2]. Следует отметить, что у пациентов, ранее получавших высокие дозы интерлейкина 2, может повышаться риск перфорации кишечника на фоне терапии ипилимумабом, о чем свидетельствует ограниченный опыт одного медицинского учреждения.

Иммунообусловленные НЯ, связанные с антителами к PD-1

По данным исследования I фазы и продолжающихся исследований II фазы было показано, что спектр побочных эффектов антител к PD-1 BMS-93568 качественно сходен с ипилимумабом, но характеризуется менее выраженными лимитирующими дозу иммунообусловленными побочными эффектами. В исходном исследовании I фазы со введением однократной дозы лимитирующей дозу токсических эффектов при применении этого препарата в дозе до 10 мг/кг не наблюдалось, а побочные эффекты варьировали от лейкопении до миалгии и утомляемости 1 и 2 степени тяжести [22]. У одного пациента развился воспалительный колит 3 степени

Начало на стр. 3
(«лечение иммунообусловленных ...»)

тяжести после введения 5 доз препарата, при этом ответа удалось добиться при применении кортикостероидов и инфликсимаба. У одного пациента развился гипотиреоз 2 степени тяжести, потребовавший заместительной гормональной терапии. У двух пациентов развились полиартикулярные артропатии 2 степени тяжести, потребовавшие назначения пероральных кортикостероидов. Все три описанных осложнения могут рассматриваться как иммунообусловленные НЯ. В продолжающемся исследовании I/II фазы с применением BMS-936558 каждые две недели одновременно с пептидной вакциной максимально переносимая доза при введении до 10 мг/кг достигнута не была. Наблюдалось развитие гипотиреоза 2 степени тяжести; у одного пациента развился колит 3 степени тяжести и одного пациента развился дозолимитирующий неврит зрительного нерва. Оба последних осложнений предположительно являются иммунообусловленными НЯ. Другое антитело к PD-1 CD-011 было протестировано у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями в дозах до 6 мг/кг, при этом были выявлены дозолимитирующие побочные эффекты. Только диарея развилась более чем у одного пациента, что сопровождалось лекарственно-индуцированной слабостью, сыпью и приливами 1 и 2 степени тяжести.

Связаны ли иммунообусловленные НЯ с клиническими преимуществами?

Ряд исследователей выдвинули предположение о том, что развитие иммунообусловленных НЯ 3-4 степени тяжести ассоциируются с лучшим общим ответом на ипилимумаб. У пациентов с меланомой и раком почки, получающих ипилимумаб в дозах от 3 до 9 мг/кг каждые три недели, была выявлена четкая взаимосвязь между развитием иммунообусловленных НЯ, главным образом со стороны ЖКТ, а также эндокринопатий, и клиническим ответом на ипилимумаб [24]. В нескольких небольших исследованиях ипилимумаба в адьювантном режиме лимитирующие дозу иммунообусловленные НЯ 2, 3 и 4 степени тяжести являлись дозозависимыми и были связаны с увеличением безрецидивной выживаемости [25]. В исследовании II фазы по метастатической меланоме были получены неоднозначные результаты; в некоторых исследованиях была выявлена умеренная взаимосвязь лимитирующих дозу иммунообусловленных НЯ и общей частоты ответов на лечение, однако, другие исследователи отрицают это наблюдение. Интересно, что применение кортикостероидов для лечения иммунообусловленных НЯ не влияло на преимущества терапии ипилимумабом [8,9].

Литература:

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363: 711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-2526.
- Weber J. Ipilimumab: Controversies in its development, utility, and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58:823-830.
- Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:4712-4717.
- Johnston RL, Lutzky J, Chodhry A, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab. *Dig Dis Sci.* 2009;54:2538-2540.
- Lebbe C, O'Day S, Chiarion Sileni V, et al. Analysis of the onset and resolution of immune-related adverse events during treatment with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. Presented at Perspectives in Melanoma XII, The Hague, Netherlands, October 2-4, 2008.
- Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010;11:155-164.
- Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100: 8372-8377.
- Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al.

Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anticytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol.* 2005;23:6043-6053.

- Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol.* 2006;24:2283-2289.
- Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5591-5598.
- Oble DA, Mino-Kenudson M, Goldsmith J, et al. Alpha-CTLA-4 mAb-associated panenteritis: A histologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1130-1137.
- Smith FO, Goff SL, Klapper JA, et al. Risk of bowel perforation in patients receiving interleukin-2 after therapy with anti-CTLA 4 monoclonal antibody. *J Immunother.* 2007;30:130.
- Berman D, Parker SM, Siegel J, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol.* 2010;10:11.
- O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol.* 2010; 21:1712-1717.
- Blansfield JA, Beck KE, Tran K, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother.* 2005;28: 593-598.
- Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy

associated autoimmune hypophysitis: Serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary.* 2010;13:29-38.

- Carpenter KJ, Murtagh RD, Lilienfeld H, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1751-1753.
- Min L, Vaidya A, Becker C. Ipilimumab therapy for advanced melanoma is associated with secondary adrenal insufficiency: A case series. *Endocr Pract.* Epub 2011 Dec 2.
- Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29:e237-e240.
- Chin K, Ibrahim R, Berman D, et al. Treatment guidelines for the management of immune-related adverse events in patients treated with ipilimumab, an anti-CTLA4 therapy. *Ann Oncol.* 2008;19 (suppl 8):787.
- Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28:3167-3175.
- Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res.* 2008;14:3044-3051.
- Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6681-6688.
- Sarnaik AA, Yu B, Yu D, et al. Extended dose ipilimumab with a peptide vaccine: Immune correlates associated with clinical benefit in patients with resected high-risk stage IIIc/IV melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17:896-906.

ПРОИЗОШЛО РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗИТИВНОГО ПО РЕЦЕПТОРАМ ЭСТРОГЕНОВ (РЭ+) РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Н.В.Жуков
ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ и СР РФ ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Несмотря на то, что эндокринотерапия рака молочной железы (РМЖ) появилась задолго до возникновения так модного сейчас понятия «таргетная терапия», она отвечает всем требованиям, позволяющим ей называться таргетной (целевой):

- 1. возможность отбора больных на лечение (по наличию РЭ на опухолевых клетках)**
- 2. высокая эффективность в целевой популяции больных (РЭ+ РМЖ)**
- 3. малая токсичность лечения**

По признанию многих ведущих зарубежных онкологов тамоксифен, одобренный для клинического применения еще в 1977 году, до настоящего времени остается образцом таргетного препарата.

В развитых странах мира именно эндокринотерапия является предпочтительным методом начального лечения большинства больных, страдающих распространенным РЭ+РМЖ без висцерального криза. И это не удивительно,

т.к. эндокринотерапия практически идеально подходит под задачи лечения этого заболевания, обеспечивая возможность значимого продления жизни больных без нанесения существенного урона ее качеству за счет токсичности самого лечения. При этом основным постулатом, присутствующим во всех международных рекомендациях, является то, что эндокринотерапия распространенного РЭ+РМЖ должна проводиться по возможности долго. При прогрессировании болезни на одном из эндокринных препаратов он должен меняться на альтернативный до того момента, пока доступный арсенал препаратов для эндокринотерапии не будет исчерпан. И подобный арсенал в настоящее время достаточно велик: антиэстрогены (SERM и SERD), ингибиторы ароматазы (стероидные и нестероидные), препараты для исключения функции яичников, прогестины и андрогены.

Даже после прогрессирования

на фоне предшествующих линий эндокринотерапии определенная когорта больных продолжает отвечать на последующее лечение альтернативным препаратом и в ряде случаев – весьма длительной ремиссией. Это позволяет отнести РЭ+ РМЖ к категории опухолей,

которые по меткому выражению предыдущего президента ASCO являются глупыми, т.е. зависимы от одного пути стимуляции, блокада которого позволят добиваться значимых клинических успехов и длительно контролировать заболевание (см. таблица 1).

Умные и глупые опухоли	
Один доминирующий путь активации	Множественные пути активации
Малое число генетических aberrаций	Высокая «мутационная нагрузка»
Монотерапия эффективна	Требуется несколько препаратов
Резистентность редка, наступает поздно, возможно повторное успешное, возможно повторное успешное воздействие на тот же путь активации	Резистентность частая, наступает быстро, возможно повторное успешное, для её преодоления необходимо воздействие на альтернативны пути

Таблица. 1 Умные и глупые опухоли

Начало на стр. 10
(«расширение возможностей лечения РМЖ...»)

Однако очевидным является тот факт, что с каждой последующей сменой препаратов, воздействующих на один и тот же эстроген-зависимый путь стимуляции опухолевой клетки, доля больных, отвечающих на лечение и медиана выживаемости без прогрессирования, уменьшается. Это связано с тем, что опухоль «умнеет», т.е. вырабатывает резистентность к эндокринотерапии, которую уже не удастся преодолеть путем простой замены эндокринопрепаратов. В такой ситуации единственным вариантом лечения до недавнего времени являлся переход на химиотерапию, позволяющую контролировать опухоль, путем воздействия на «универсальные мишени» цитостатиков – геном и аппарат делений клетки.

К сожалению, предпринимавшиеся до настоящего времени попытки отсрочить наступление резистентности к эндокринотерапии и/или преодолеть ее были малоуспешными. Попытки комбинации эндокринопрепаратов между собой или с химиотерапией, увеличение дозы эндокринопрепаратов, использование блокаторов дополнительных путей стимуляции опухоли либо не приносили успеха, либо его размер был слишком мал.

Весьма обнадеживающие данные о возможном выигрыше от комбинации двух эндокринопрепаратов с разным механизмом действия (фулвестрант и анастрозол) по сравнению с монотерапией анастрозолом, были опубликованы по результатам исследования SWOG S0226 в 2011 году, а затем уточнены в 2012.[1] В этом исследовании, включившем 707 больных, комбинация двух эндокринных препаратов привела не только к увеличению выживаемости без прогрессирования (с 13,5 до 15 мес, $p=0,007$), но и к тренду в отношении общей выживаемости (47,7 против 41,3 мес, $p=0,05$). Однако опубликованные следом результаты другого исследования FACT ($n=514$), имевшего весьма схожий дизайн и также сравнивавшего терапию анастрозолом с или без добавления фулвестранта, не выявили различий не только в общей выживаемости, но и в выживаемости без прогрессирования.[2] Выживаемость без прогрессирования в группе комбинированного лечения составила 10,8 мес., в группе сравнения 10,2 мес ($p=0,91$). Общая выживаемость составила 37,8 и 38,2 мес., соответственно ($p=1,0$). Причины расхождения результатов этих двух весьма схожих исследований остаются не до конца понятными, но факт остается фактом – попытка улучшить результаты эндокринотерапии путем комбинации различных препаратов, воздействующих на один и тот же РЭ-опосредованный путь передачи стимулирующих сигналов, к сожалению вновь не привела к достижению однозначного успеха.

Пожалуй, единственными относительно недавними успехами в попытках преодолеть резистентность, приведшими к регистрации препаратов, можно считать увеличение дозы фулвестранта с 250 мг до 500 мг на введение[3] и добавление анти-HER2

(лапатиниби трастузумаб) к эндокринотерапии при коэкспрессии на опухолевых клетках РЭ и HER2.[45] Однако магнитуду выигрыша от этих манипуляций трудно назвать революционным достижением (Рисунок 1).

Добавление анти-HER2-Терапии при РЭ+/HER2 + опухолях



Рисунок 1 Умные и глупые опухоли

И хотя нам было «приятнее» считать, что РЭ+ РМЖ, характеризующийся относительно индолентным и длительным течением, является категорией болезни с «малыми» успехами от новых видов терапии, очевидным становилось, что в данном направлении отмечается явная стагнация.

На этом фоне очень неожиданными оказались результаты исследования TAMRAD, впервые опубликованные в 2010 г. В этом исследовании II фазы, включившем 111 больных распространенным РЭ+ РМЖ, имевших прогрессирование болезни на фоне терапии ингибиторами ароматазы (в лечебном или адьювантном режиме), сравнивалась эффективность тамоксифена и комбинации тамоксифена с эверолимусом (препаратом из группы mTOR ингибиторов). Наш интерес к данному исследованию был обусловлен не столько тем, что в группе комбинированной терапии было показано увеличение частоты контроля над болезнью (61,1% против 42,1% в группе монотерапии тамоксифеном) и удвоение выживаемости без прогрессирования (8,5 vs 4,5 месяца).[6] Различия в частоте контроля над болезнью и/или выживаемости без прогрессирования (хотя преимущественно и меньшей магнитуды) достаточно часто встречаются в исследованиях II фазы при РМЖ. Совершенно неожиданным оказался выраженный тренд в сторону улучшения общей выживаемости группы, получавшей комбинированную терапию (рисунок 3). Эти результаты совсем не соответствовали сложившемуся отношению к распространенному РЭ+РМЖ как к индолентному медленно текущему заболеванию с малыми успехами от новых видов терапии. (Рисунок 3).

TAMRAD. Общая выживаемость (10.2010)

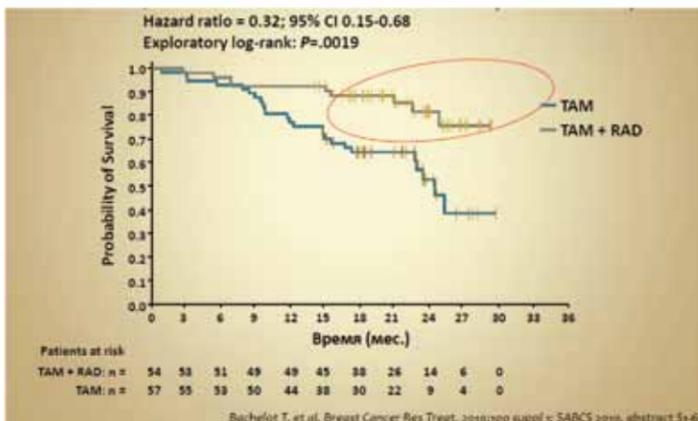


Рисунок 2 Умные и глупые опухоли

при этом различие в общей выживаемости при увеличении времени наблюдения за больными не только не уменьшилось, но и достигло уровня статистической значимости ($p=0,007$) при последующем

запланированном анализе, данные которого были опубликованы в 2012 году.[7]

Результаты исследования TAMRAD были интересны нам и в связи с тем, что согласно предклиническим исследованиям использование mTOR ингибиторов позволяло надеяться на достижение торможения сразу нескольких сигнальных путей, не принадлежащих к РЭ-зависимой оси стимуляции, и, соответственно, отвечающих за развитие истинной резистентности, которую нельзя преодолеть простой сменой эндокринопрепаратов. Одновременно, mTOR оказался активным игроком и в пределах РЭ+ зависимого пути, отвечая за «внутреннюю резистентность» к эндокринотерапии: mTOR комплекс-1 (mTORC1) за счет активации киназы S6, приводит к фосфорилизации одного из внутриклеточных доменов рецептора эстрогена, что в свою очередь ведет к его лиганд-независимой активации (автономной активности).

Результаты этих исследований послужили основой для проведения рандомизированного, двойного слепого исследования III фазы - BOLERO-2.

В исследование было включено 724 постменопаузальных (в естественной или индуцированной менопаузе) пациентки с РЭ+, HER2-негативным распространенным РМЖ. Для включения в исследование необходимо было наличие заболевания, расцениваемого как резистентное к терапии нестероидными ингибиторами ароматазы (летрозол или анастрозол). В данном исследовании резистентными считались больные, у которых прогрессирование болезни отмечалось:

1. на фоне или в течение первых 12 месяцев после окончания адьювантной эндокринотерапии нестероидными ингибиторами ароматазы

2. на фоне или спустя менее одного месяца после окончания проведения лечебной эндокринотерапии нестероидными ингибиторами ароматазы по поводу метастатической болезни.

Допускалось наличие в анамнезе терапии другими эндокринопрепаратами (антиэстрогены получили около 60% больных, включенных в исследование) и одного режима лечебной химиотерапии. Висцеральные метастазы имелись у 56% больных, более трети пациенток имели >3 областей метастатического поражения.



Рисунок 3 Умные и глупые опухоли

Больные, отвечающие критериям отбора, рандомизировались на получение стероидного ингибитора ароматазы (экземестан 25 мг/сут) в комбинации с плацебо или эверолимусом в дозе 10 мг/сут (в соотношении 2:1 в пользу комбинации эверолимус + экземестан). Первичной целью исследования являлась выживаемость без прогрессирования, вторичными целями – общая выживаемость, частота достижения объективного ответа и контроля над болезнью. Помимо выживаемости и эффективности в исследовании оценивалось время до ухудшения общего состояния больных, переносимость лечения и качество жизни.

Частота достижения объективного ответа (полная + частичная регрессия) были невелики в обеих группах: 7,0 % в группе комбинированной терапии против 0,4 % в контрольной группе, однако различалась статистически значимо ($p < 0,001$). Однако гораздо более важным с нашей точки зрения явилась способность эверолимуса преодолевать развитие «ранней» резистентности, т.е. ситуации, когда наилучшим ответом на лечение является прогрессирование болезни. По результатам независимой центральной оценки в группе, получавшей экземестан с плацебо, каждая пятая пациентка (21,8%) вообще не ответила на лечение, в то время как в группе получавшей дополнительно к экземестану эверолимус, таких больных было лишь 5,6%. Длительность «удержания ответа» на лечение так же была значимо выше в группе комбинированного лечения. При оценке исследователями на момент проведения анализа [8] медиана времени до

прогрессирования у больных, получавших комбинированную терапию, составила 6,9 месяцев против 2,8 месяцев в группе, получавшей экземестан + плацебо ($HR 0,43, p < 0,001$). По оценке независимых экспертов, это различие было еще более значимым: 10,6 месяцев и 4,1 месяцев соответственно ($HR 0,36, p < 0,001$). При дальнейшем наблюдении за больными, как и в исследовании TAMRAD, отмечается тенденция к еще большему расхождению кривых выживаемости. Как хорошо видно из рисунка 4, при оценке независимыми исследователями более чем у 45% больных в группе комбинированной терапии контроль над болезнью сохраняется и спустя год после начала лечения. (Рисунок 4.)

Оценить общую выживаемость пока не представляется возможным ввиду малого числа отрицательных событий (10,7% в группе комбинированной терапии против 13% в группе сравнения) на данных сроках наблюдения.

Разумеется, следует отметить, что прибавка в выживаемости без прогрессирования у больных, получавших эверолимус + экземестан, была сопряжена и с большей частотой нежелательных явлений. У больных, получавших эверолимус, чаще встречались такие осложнения, как стоматиты, анемия, гипергликемия, неинфекционные пневмониты различной степени тяжести. И хотя каких либо новых, не характерных для mTOR-ингибиторов нежелательных явлений в данном исследовании выявлено не было, развитие побочных эффектов в группе эверолимуса значимо чаще приводило к необходимости редукции дозы или даже к необходимости досрочного прекращения терапии (4% в группе экземестана против 19% в группе комбинированной терапии). Чаще среди больных, получавших комбинированное лечение, отмечался и досрочный отзыв информированного согласия (5% против 2% в группе сравнения). Таким образом, почти четверть пациенток, включенных в исследование, прекратили терапию эверолимусом до наступления прогрессирования заболевания. Но, как наглядно видно на рисунке 4, это не помешало препарату значительно изменить течение болезни у большинства больных и добиться длительного контроля заболевания. Более того, развитие дополнительных побочных

Начало на стр. 10

(«расширение возможностей лечения РМЖ...»)

эффектов при обеспечении адекватного наблюдения за больными и своевременной коррекции доз не привело к ухудшению качества жизни больных. Результаты исследования BOLERO-2 позволили зарегистрировать эверолимус по показанию «Лечение пациенток в постменопаузе с гормонзависимым распространенным раком молочной железы в комбинации с ингибиторами ароматазы, после предшествующей эндокринной терапии» сначала в Российской Федерации, а затем и в США и ЕС. Появление подобной терапевтической опции для лечения распространенного РЭ+РМЖ является отрядным событием само по себе. Однако еще более приятным является то, что в лечении распространенного РЭ+РМЖ, уже достаточно давно (практически – с момента создания тамоксифена) воспринимаемом как опухоль с малыми успехами от новых видов терапии, достигнуто действительно клинически значимое улучшение результатов лечения.

Литература

1 Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. "Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 2012;367:435-44.
 2 Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast

cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1919-25. Epub 2012 Feb 27
 3 Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka 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 Oct 20;28(30):4594-600. Epub 2010 Sep 20.
 4 Johnston S, Pippen J Jr, Pivov X, et al: Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27:5538-5546, 2009
 5 Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol* 27:5529-5537, 2009
 6 Bachelot T, Bourcier C, Cropet C et al. TAMRAD: A GINECO Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination with Tamoxifen Versus Tamoxifen Alone in Patients with Hormone-Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer with Prior Exposure to Aromatase Inhibitors. *SABCS 2010, abstr. S1-6.*
 7 Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al: Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. *J Clin Oncol* 30:2718-2724, 2012
 8 Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012, vol. 366, №6 (Feb 13):520-529.

T-DM1 В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Трастузумаб эмтансин (Т-DM1) представляет собой конъюгат трастузумаба с химиопрепаратом (цитотоксин мертансин (DM1) и исследуется в качестве лечения HER2-позитивного метастатического рака молочной железы. Благодаря таргетному эффекту, антитело обеспечивает доставку непосредственно к опухоли мощного цитотоксического средства, введение которого в организм иным способом невозможно.

Поскольку данный конъюгат является стабильным, он не метаболизируется вне опухолевых клеток, что делает цитотоксическое средство неактивным до его попадания в них. Эта особенность минимизирует действие химиопрепарата на нормальные клетки организма. Гуманизованное моноклональное антитело (трастузумаб) связывается с HER2-позитивными опухолевыми клетками и, как представля-

ется, блокирует сигнальную систему, обеспечивающую их рост и выживаемость, а также стимулирует иммунную систему для борьбы с опухолью. После связывания трастузумаба эмтансин (Т-DM1) интернализируется в опухолевые клетки, и содержащиеся DM1 метаболиты конъюгата внутри разрушают их.

Кимберли Блэквел (Дарем, Северная Каролина, США) и соавторы представили результаты первичного анализа исследования EML1A, в котором 978 пациенток случайным образом были распределены в две группы для терапии препаратом Т-DM1 или лапатинибом в комбинации с капецитабином. Уже при медиане наблюдения 12 месяцев в группе Т-DM1 отмечено значительное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования по сравнению с контрольной группой (9,6 против 6,4 месяцев; HR 0,65;

95% ДИ 0,55–0,77; p<0,0001). Предварительный анализ общей выживаемости, которая является еще одной первичной целью, также показал, что Т-DM1 улучшает результаты: в группе, получающей Т-DM1, медиана общей выживаемости не была достигнута, тогда как в контрольной группе она составила 23,3 месяца (p=0,0005). В контрольной группе пациенты чаще испытывали нежелательные явления 3 степени и выше, чем в группе Т-DM1 (278 против 200 пациентов); диарея, алопеция, сыпь и тошнота чаще отмечались в контрольной группе, чем в группе Т-DM1. Самым частым нежелательным явлением 3 степени или выше при лечении Т-DM1 была тромбоцитопения (у 12,9% пациентов, которые получали Т-DM1, против 0,2% в контрольной группе) и повышение уровня печеночных трансаминаз.

	T-DM1	Лапатиниб+капецитабин
Общая выживаемость, %		
1-летняя	84,7	77,0
2-летняя	65,4	47,5
Объективный ответ, %	43,6	30,8
Продолжительность ответа, медиана, мес.	12,6	6,5
Редукция дозы, %	16,3	Кап - 53,4 Лап - 27,3
Токсичность ≥ 3 ст., %	40,8	57,0

Источник: Kimberly L. Blackwell et al. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA1).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В ПРОГРАММЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов информирует о результатах первого этапа Программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации» и о последних организационных изменениях, произошедших в рамках программы.

Программа действует на всей территории Российской Федерации с 2011 года. Проект «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики» реализуется Профессиональным обществом онкологов-химиотерапевтов.

Целью проекта является разработка и внедрение программы развития молекулярно-генетической диагностики для повышения эффективности противоопухолевого лечения в Российской Федерации. В рамках программы работают

диагностические центры, осуществляется обучение врачей-лаборантов, создан единый информационный интернет-портал www.cancergenome.ru, посвященный молекулярно-генетической диагностике, разработана единая электронная база данных, обеспечивающая связь между терапевтическим звеном и лабораториями, доступная из любой точки РФ.

Итоги 1-го этапа демонстрируют огромную заинтересованность специалистов разных направлений в работе Программы, своевременность данного ресурса, его значимость и важность для обеспечения эффективной работы врачей-онкологов.

С целью обеспечения доступности ресурсов Программы для большего числа специалистов по всей территории РФ планируется дальнейшее развитие и совершенствование проекта в ходе 2-го этапа.

Организационные изменения программы:

Для специалистов, отправляющих материал на тестирование с помощью электронной базы: необязательно выделять подчеркиванием, можно по-другому

- * упрощена электронная анкета для регистрации пациента в единой электронной базе данных;
- * сокращен перечень документов в сопровождении материала, подготовленного к отправке;
- * усовершенствована процедура отправки и получения результатов исследования;
- Для специалистов, не имеющих возможности использования интернет ресурсов, предоставляется возможность отправки материала на тестирование с помощью оператора

ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ 8 800 100 68 38:

- Горячая линия осуществляет следующие функции:
- * регистрацию специалиста и пациента в единой электронной базе данных;
 - * формирование заявки в курьерскую службу;
 - * отправки результатов проведенно-

го исследования специалисту;

- * информационную поддержку участников программы;
- Бесплатная горячая линия проекта **8 800 100 68 38** является универсальным каналом связи между всеми участниками проекта. Дополнительно, в рамках программы, в работу специалистов горячей линии проекта добавлены новые функции:
- * контроль и мониторинг сроков обработки отправок курьерской службой;
- * мониторинг статуса заявок / отправок / получения результатов в системе;
- * обеспечение участников программы необходимой документацией.

Исследование

С сентября по декабрь 2012 года в рамках проекта «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ» пройдет дневниковое исследование, цель которого отслеживать динамику терапии больных немелкоклеточным раком легкого. К участию в исследовании приглашаются специалисты-участники проекта «Совершенствование молекулярно-генетической диагно-

стики в РФ». Подробности можно узнать, позвонив по телефону горячей линии

8 800 100 68 38.

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов приглашает всех специалистов, желающих получить возможность проведения качественной и бесплатной диагностики своих пациентов, страдающих раком легкого и колоректальным раком, принять участие в проекте «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ».

Ее реализация, несомненно, поможет развитию молекулярно-генетической диагностики в России и повысит эффективность лечения онкологических больных.

За время работы программы удалось добиться значительных результатов.

На 17 сентября 2012 года:

- * В Программе приняли участие **244 специалиста** из **53 регионов РФ**
- * В рамках Программы на молекулярно-генетическую диагностику отправлено **1668 блоков**
- * С помощью Программы удалось определить статус мутации генов **EGFR / KRAS у 1561 пациента (EGFR – 891, K-RAS – 670).**



Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 2 раза в месяц. Выпуск 10.2012 – тираж 3000 экз. Заказ 500.

Распространяется бесплатно.

Адрес редакции: 119021 Москва, ул. Тимур Фрунзе, 16/3, офис 21-22, тел. (499) 245 50 78, email: info@russco.org.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.