

Схемы лекарственной терапии в онкологии. Новые горизонты и перспективы.



Новиков Антон Николаевич
**Главный специалист отдела контроля качества
медицинской помощи ТФОМС Оренбургской
области**

Нормативные документы

- Клинические рекомендации
- Стандарты медицинской помощи
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 915н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»
- Инструкции по применению лекарственных препаратов

Эволюция лекарственной терапии онкозаболеваний

- 1. Создание видимости терапии (Ртуть, сера, висмут, мышьяк; сборы, отвары, настои растений; экстракты тканей животных (самых экзотических), змеиный и пчелиный яд) - с древнейших времен до 40х гг. XX века

«АКТУАЛЬНО» до настоящего времени

- 2. «Универсальная» химиотерапия
 - - 40е гг. алкилирующие агенты, производные фолиевой кислоты;
 - - 50е гг. антиметаболиты,
 - - 60е гг. противоопухолевые антибиотики
 - - 80-90гг. таксаны и ингибиторы топоизомераз
- 3. Гормональная терапия
 - - хирургический этап (удаление яичников, яичек, гипофиза) более 100 лет
 - - лекарственные антагонисты
- 4. Таргетная терапия

Мы скажем, что медицина достигла вершин, лишь тогда, когда терапевт посадит хирурга на голодный паёк.

И.Н. Шевелев



Сидни
Фарбер

Химиотерапия в ОМС.

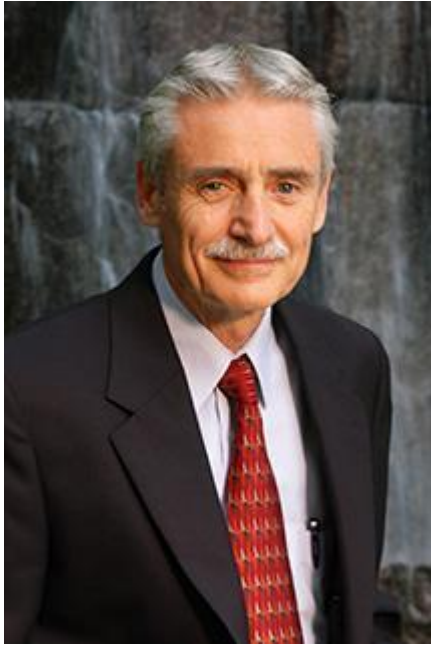
- 622 схемы химиотерапии в ДС и КС
- Сопутствующее лечение учтено при формировании тарифа
- 100% контроль случаев со стороны СМО (МЭЭ и ЭКМП)
- Мониторинг средних тарифов
- Возможность автоматизированной проверки сроков/интервалов/применяемых схем
- По результатам контрольных мероприятий - улучшение качества

Новый взгляд (РОНЦ) на лечение при проведении реЭКМП

Выявление проблем/дефектов

Устранение

Таргетная терапия (англ.target «цель, мишень»)



Леланд Хартвелл



Пол Нерс



Тимоти Хант

Нобелевская премия (2001г.) по физиологии и медицине «За открытие ключевых регуляторов клеточного цикла».

- Perantoni AO, Rice JM, Reed CD, Watatani M, Wenk ML (September 1987). “Activated neu oncogene sequences in primary tumors of the peripheral nervous system induced in rats by transplacental exposure to ethylnitrosourea”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84 (17): 6317—6321. DOI:10.1073/pnas.84.17.6317. PMC 299062. PMID 3476947.
- Drebin JA, Link VC, Weinberg RA, Greene MI (December 1986). “Inhibition of tumor growth by a monoclonal antibody reactive with an oncogene-encoded tumor antigen”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (23): 9129—9133. DOI:10.1073/pnas.83.23.9129. PMC 387088. PMID 3466178.
- Drebin JA, Link VC, Stern DF, Weinberg RA, Greene MI (July 1985). “Down-modulation of an oncogene protein product and reversion of the transformed phenotype by monoclonal antibodies”. *Cell.* 41 (3): 697—706. DOI:10.1016/S0092-8674(85)80050-7. PMID 2860972.

Принципы и мишени

- Таргетная терапия - воздействие на определенные, **заранее установленные** внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевой клетки.
- Ингибиторы рецепторов факторов роста
- Препараты, блокирующие рецепторы ангиогенеза
- Ингибиторы тирозинкиназы
- Препараты, блокирующие белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов.

Таргетные препараты, внедренные в стандарты лечения новообразований

Препарат	Мишень	Заболевания
<i>Мабтера</i> (Mabthera, Rituximab, Rituxan)	CD20	CD20+ неходжкинская лимфома, CD20+ хронический лимфолейкоз, ревЕGRFоидный артрит
<i>Гливек</i> (Gleevec, Imatinib)	BCR/ABL, KIT, PDGFR	Ph+ хронический миелолейкоз, Ph+ острый лимфолейкоз, миелодиспластический синдром с PDGFR-перестройкой; системный мастоцитоз без мутации в 816 кодоне гена KIT; гастроинтестинальные стромальные KIT-позитивные опухоли; выбухающая дерЕGRFофибросаркома (dermatofibrosarcoma protuberans)
<i>Спрайсел</i> (Sprycel, Dasatinib)	BCR/ABL, SRC, LCK, YES, FYN, KIT, EPHA2, PDGFR-beta	Хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, Ph+ острый лимфолейкоз
<i>Герцептин</i> (Herceptin, Trastuzumab)	HER2	HER2+ рак молочной железы, HER2+ рак желудка
<i>Тайверб</i> (Tyverb, Tykerb, Lapatinib)	HER2, EGFR	HER2+ рак молочной железы
<i>Иресса</i> (Iressa, Gefitinib), <i>Тарцева</i> (Tarceva, Erlotinib)	EGFR	Немелкоклеточный рак легкого (с мутацией в гене EGFR), рак поджелудочной железы
<i>Эрбитукс</i> (Erbix, Cetuximab), <i>Вектибикс</i> (Vectibix, Panitumumab)	EGFR	Рак толстой кишки без мутации в гене KRAS, опухоли головы и шеи
<i>Авастин</i> (Avastin, Bevacizumab)	VEGF	Рак толстой кишки, неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак почки,

Таргетная терапия при раке молочной железы (РМЖ)

- РМЖ - 1е место в структуре заболеваемости ЗНО у женщин
- **1. Анти-HER/2 препараты**
 - изменения рецепторов семейства рецепторов эпидермального фактора роста HER/2 является одной из наиболее неблагоприятных молекулярнобиологических характеристик РМЖ. Наблюдаясь в 20–30 % случаев инвазивного РМЖ, она определяет значительное ухудшение безрецидивной и общей выживаемости больных, а также худшую эффективность стандартных методов терапии.
 - В настоящее время данная группа РМЖ имеет наилучший прогноз.
 - Современные технологии – двойное блокирование пути передачи HER2 и 1 (внеклеточный и внутриклеточный компонент)
 - Комбинация лапатиниб и трастузумаб – в схемах лечения (2020)
- **2. Антиангиогенная терапия рака молочной железы.**
 - **подавление развития сосудов в опухолевой ткани**

Таргетная терапия в лечении рака легкого

- В структуре заболеваемости мужского населения России рак легкого занимает первое место.
- На момент диагностирования в 60–70 % случаев заболевание имеет распространенный характер (IIIb – IV c)
- «Классическая» химиотерапия увеличивает медиану выживаемости на 2-3 мес.
- Частота ответа при НМРЛ уменьшается с каждым последующим режимом химиотерапии. Большинство больных НМРЛ не получают даже II линии химиотерапии по причине токсичности
- Гиперэкспрессия EGF-рецептора наблюдается в 40–80 % случаях первичного НМРЛ и коррелирует с высокой частотой метастазирования, низкой дифференцировкой опухоли и высокой скоростью ее пролиферации – терапевтическая мишень
- гефитиниб, эрлотиниб отсутствуют в схемах ХТ ТС
- Наиболее перспективный метод лечения – **иммунотерапия** (ниволумаб и пембролизумаб)

Таргетная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта

- Химиотерапия при многих опухолях достигла своего плато и дальнейшее улучшение результатов видится в применении таргетных препаратов.
- рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)
- блокируя рецепторы клетка не получает сигнал о необходимости делиться

Динамика исследований.

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed Targeted Search

US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Create RSS Create alert Advanced Help

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

Clear all
Show additional filters

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20 Send to Filters: Manage Filters

Best matches for Targeted:

[Androgen Receptor Function and Androgen Receptor-Targeted Therapies in Breast Cancer: A Review](#)
Kono M et al. JAMA Oncol. (2017)

[Editor's Choice-Effects of targeted temperature management on mortality and neurological outcome: A systematic review and meta-analysis](#)
Stanger D et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. (2018)

[What is targeted proteomics? A concise revision of targeted acquisition and targeted data analysis in mass spectrometry](#)
Borràs E et al. Proteomics. (2017)

Switch to our new best match sort order

Search results
Items: 1 to 20 of 298630

Sort by:
Best match Most recent

Results by year

2018: 31,209

2018 - 31,209 items

Download CSV

Related searches

targeted drug delivery

targeted temperature management

targeted metabolomics

<< First < Prev Page 1 of 14932 Next > Last >>

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed targeted cancer therapy Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Article types
Clinical Trial
✓ Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species

clear Format: Summary Sort by: Best Match Per page: 20 Send to Filters: Manage Filters

Search results
Items: 1 to 20 of 25777

<< First < Prev Page 1 of 1289 Next > Last >>

Sort by:
Best match Most recent

Filters activated: Review. Clear all to show 59750 items.

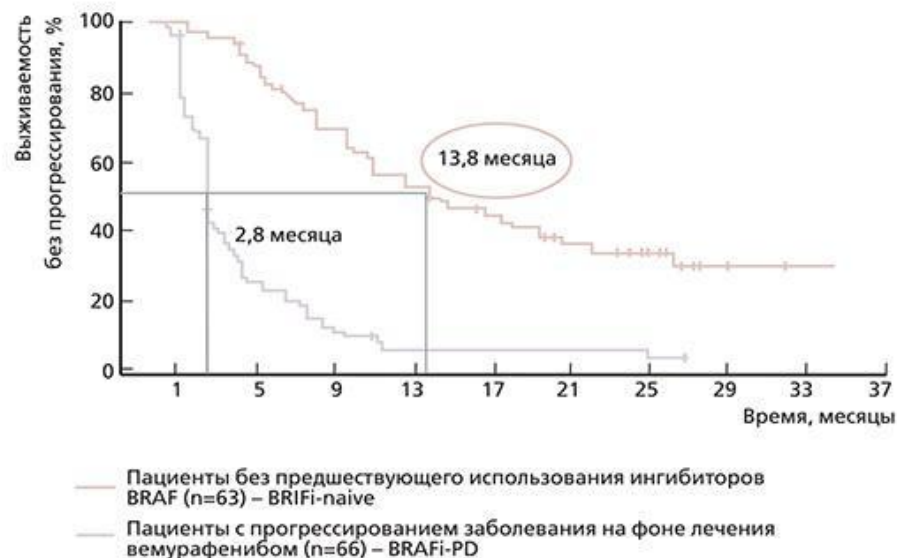
1. [Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy.](#)
Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, Cremasco V, Crystal A, Hewes B, Mueller B, Quaratino S, Sabatos-Peyton C, Petruzzelli L, Engelman JA, Dranoff G.
Nat Rev Cancer. 2017 May;17(5):286-301. doi: 10.1038/nrc.2017.17. Epub 2017 Mar 24. Review.
PMID: 28338065
[Similar articles](#)

Results by year

Download CSV

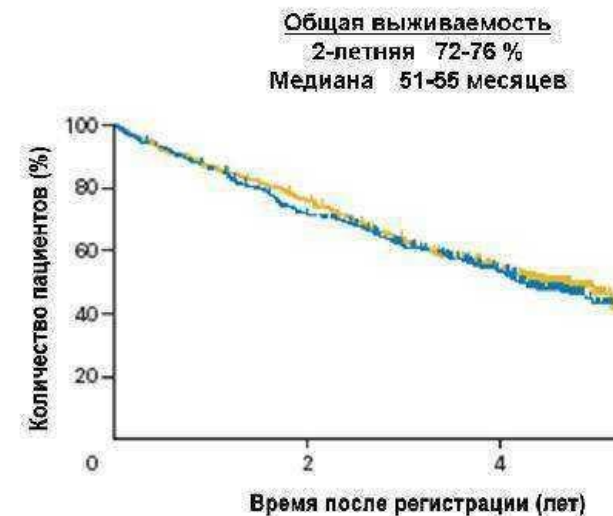
- 2 случая не назначен таргетный препарат «панитумумаб», учитывая молекулярно-генетическое тестирование (по результатам которого имелись показания для его назначения), что снижает эффективность проводимого лечения (код 3.2.3.)

Рис. 2. BRIM7: медиана выживаемости без прогрессирования по группам



Выживаемость при распространенных ГИСО: До и после появления иматиниба

- 119 пациентов с распространенными ГИСО: 694 пациента с распространенными ГИСО²
- Диагноз установлен до появления иматиниба
- Рандомизация: иматиниб 400 мг/день и 800 мг/день



- Gold et al. Ann Surg Oncol. 2007;14:1247-1248.
- Blanke et al. J Clin Oncol. 2008;26:626-632.

**Эффективность трастузумаба в качестве первой линии терапии
у больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER-2**

Вид терапии	Число больных	Частота объективных эффектов	Медиана времени до прогрессирования	Медиана общей продолжительности жизни
Трастузумаб	111	35%	3,8 мес.	24,4 мес.
Паклитаксел	68	17%	3,0 мес.	17,9 мес.
Паклитаксел + трастузумаб	77	49%	7,1 мес.	24,9 мес.
Доцетаксел	94	34%	5,7 мес.	22,7 мес.
Доцетаксел + трастузумаб	92	61%	11,7 мес.	31,2 мес.

Arnould L., Gelly M., Penault Llorca F. et al. (2006) Trastuzumab based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody dependent cellular cytotoxicity mechanism? // Brit. J. Cancer. – 2006. – Vol.94. – P.259-267.12.

Особенности таргетных препаратов

- не обладает способностью убивать или выраженно повреждать опухолевые клетки (цитотоксическое воздействие), а лишь оказывают ингибирующее влияние на пролиферацию и/или стимулируют дифференцировку опухолевых клеток;
- не излечение, а длительное сдерживание опухолевого роста или, в лучшем случае, уменьшение опухолевой массы;
- применимы как правило в случае прогрессирования/диссеминации процесса
- «хронизация» заболевания;
- значительно менее токсичны чем «классическая» химиотерапия;
- постоянный прием/введение препаратов.

Таргетная терапия в клинических рекомендациях.

- Согласно клиническим рекомендациям (доказанная эффективность!) таргетная терапия рекомендована при следующих нозологиях:
- Метастатическая меланома (BRAF, c-Kit)
- Метастатический рак желудка (HER2+)
- Рак толстой кишки (BRAF, микросателлитная MIS-H)
- НМКРЛ (EGFR - ингибиторы тирозинкиназы, транслокация ALK/ROS1 – кризотиниб, BRAF V600E – дабрафениб)
- Нейроэндокринные опухоли (ЖКТ, легкие, поджелудочная железа)
- Саркомы мягких тканей (ВТОРАЯ линия)
- Рак молочной железы (HER2+)
- Эпителиальные (из покровного эпителия!) опухоли яичника (BRCA1/2)

Схемы таргетной терапии в ОМС

- Около 30% схем в ТС – с применением таргетных препаратов.
- Все таргетные препараты включенные в клинические рекомендации предусмотрены схемами терапии в ТС
- Большое количество препаратов в схемах лечения в таблетированных формах выпуска для приема внутрь и форм с подкожным/внутримышечным введением
- Пациенты не нуждаются в круглосуточном/ежедневном наблюдении врачом.
- «Госпитализация» с целью назначения таблетированных форм - ненужная практика.

Непоказанное применение таргетной терапии. Проблемы.

Побочные эффекты.

- ускорение роста опухоли (меланомы) при применении ИПК BRAF на клеточных линиях без мутации в гене BRAF;
- Полное (!!!) отсутствие эффекта от лечения.
- **Проблемы в таргетной терапии:**
 - Высокая стоимость
 - Необходимость выявления «мишени»
 - «Ускользание» опухоли от действия препарата со временем
 - Побочные эффекты
- **Основные побочные эффекты:**
 - Увеличение риска возникновения др.опухолей (например плоскоклеточного рака кожи)
 - Плохое заживление ран;
 - Тромбоэмболические осложнения;
 - Мышечные спазмы, алопеция, снижение массы тела
 - Артериальная гипертензия (показатель эффективности), кровоизлияния в головной мозг;

- Нефропатия
- Аллергические реакции
- Кожная токсичность (прямо коррелирует с общей выживаемостью)
- При развитии нежелательных (побочных) эффектов – их лечение.
- Редукция дозы не всегда способствует уменьшению токсического влияния.

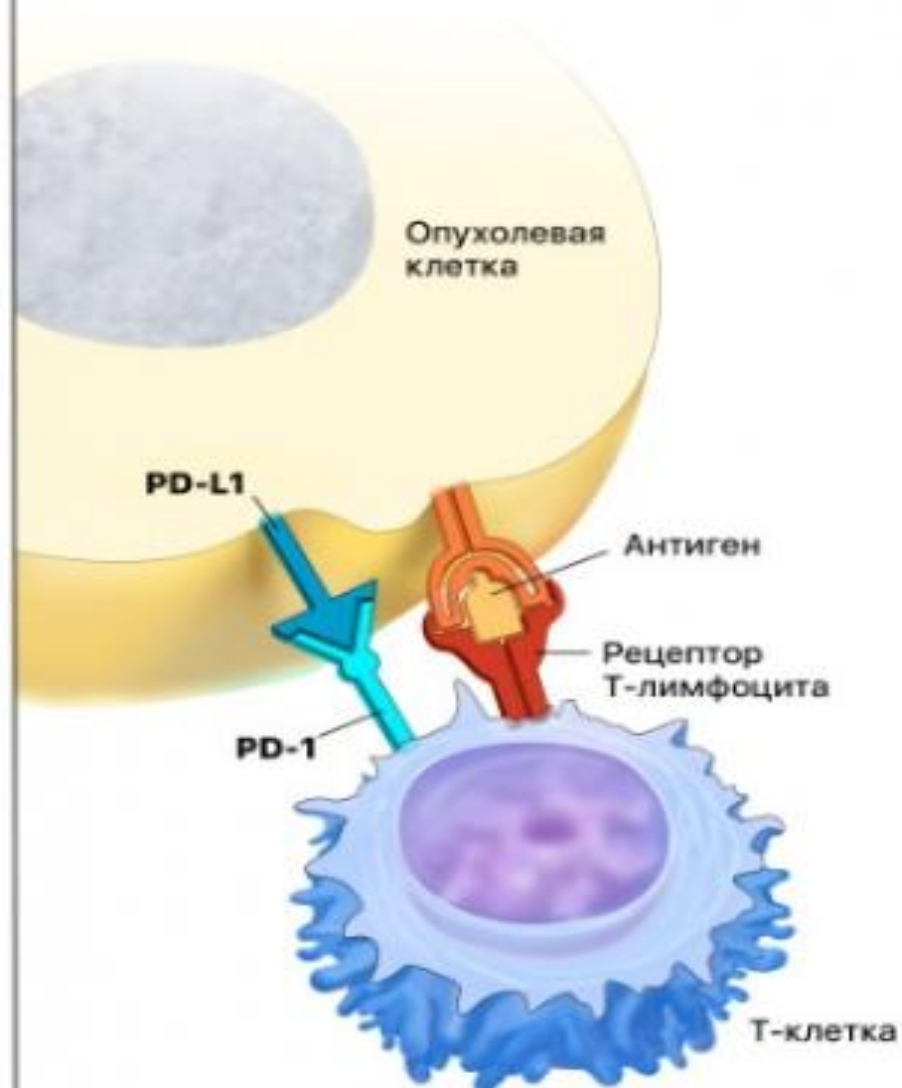
Иммунотерапия рака



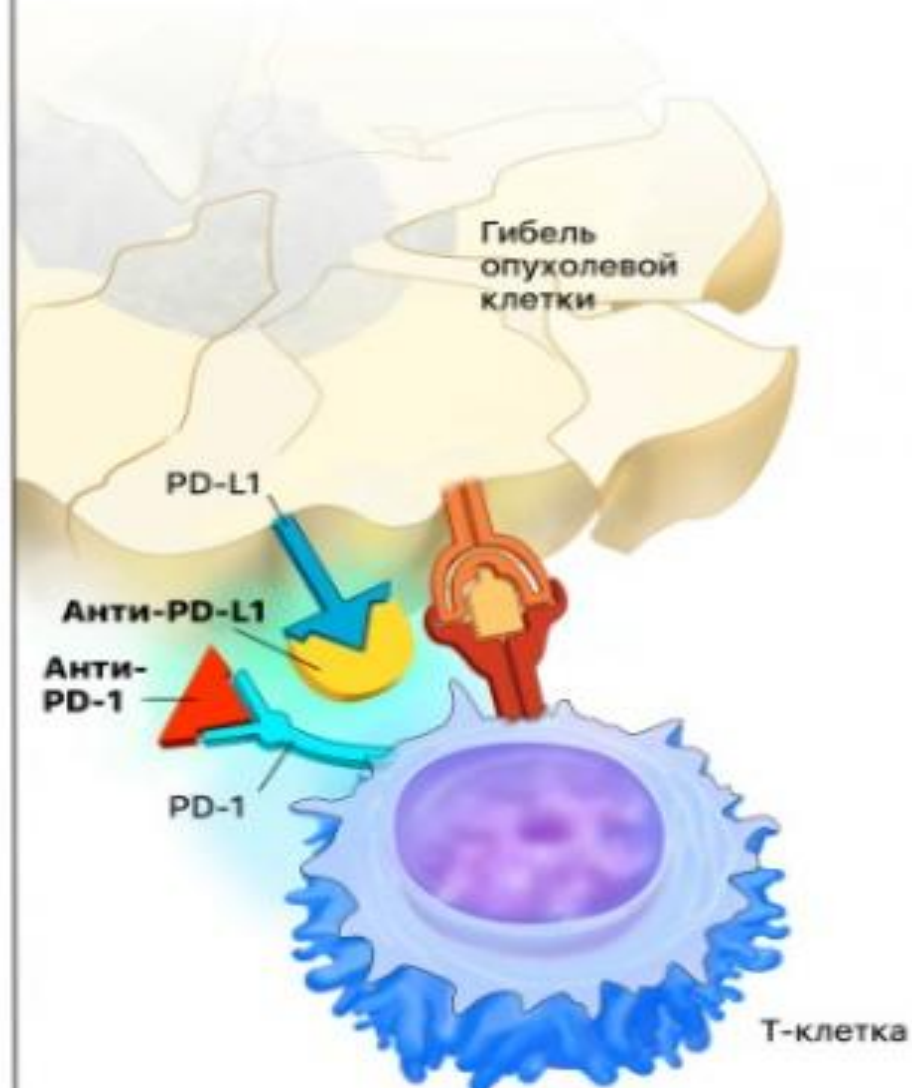
Джеймс Эллисон (Онкологический центр имени М. Д. Андерсона, Техас, США)

Тасуку Хондзё (Университет Киото, Япония)

PD-L1 связывается с PD-1 и подавляет уничтожение опухолевых клеток Т-лимфоцитами



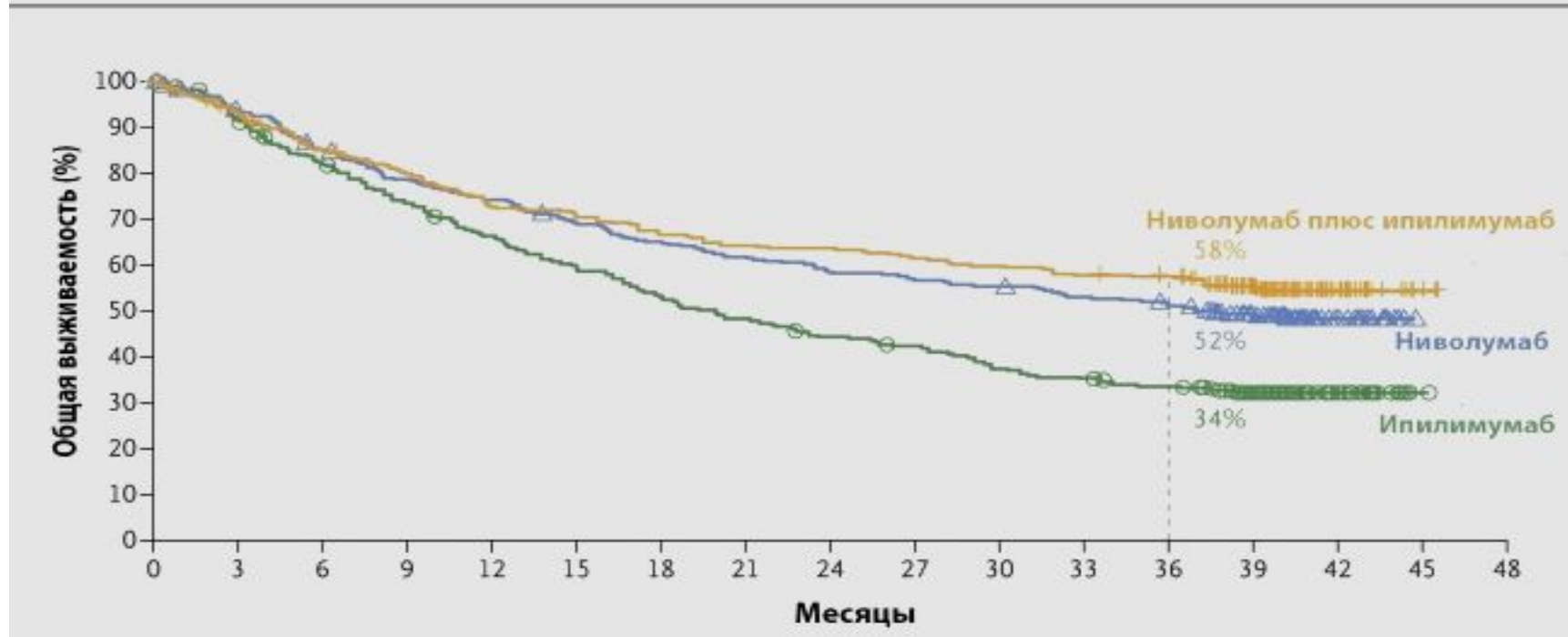
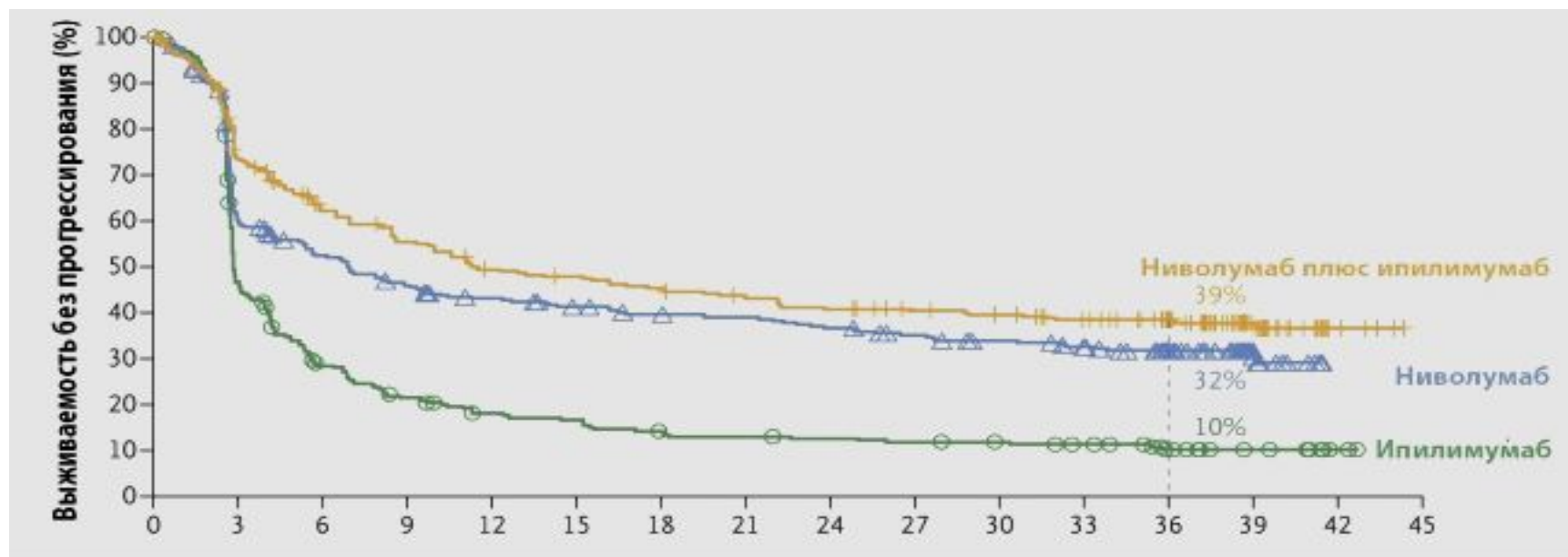
Блокирование PD-1L или PD-1 приводит к уничтожению опухолевой клетки Т-лимфоцитом



Иммуноонкологические препараты.

Область применения. Иммуноterapia в ОМС.

- «Ервой» (ипилиумаб) - МКА-блокатор CTLA4
- «Опдиво» (ниволумаб)
- «Китруда» (пембролизумаб)
- **Показания (есть в клинических рекомендациях!):**
 - Метастатическая меланома
 - Немелкоклеточный рак легкого (экспрессия PD-L1) после предшествующей химиотерапии
 - Распространенный почечноклеточный рак после предшествующей системной терапии.
- В ТС 18 схем предполагают применение одного из трех препаратов или их комбинацию (st19.058 Ниволумаб + ипилиумаб 805 901,61 руб.)



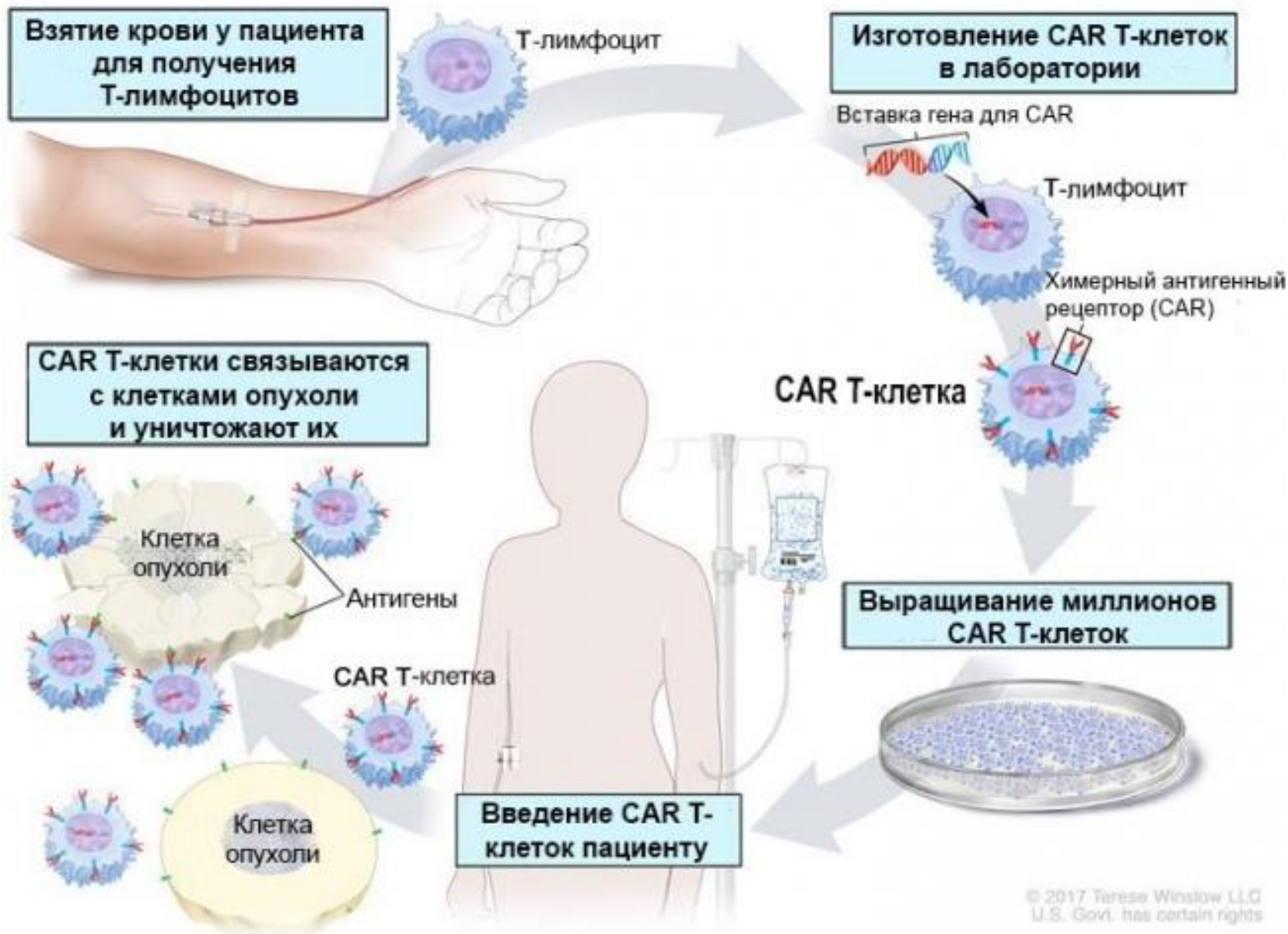
CAR T-клеточная терапия

- «химерный антигенный рецептор» (chimeric antigen receptor)
- 2011 г.



- Эмили Уайтхед через 5 лет после лечения
- Kymriah («Новартис») и Yescarta («Гилеад») с 2017 года как коммерческий продукт

CAR T-клеточная терапия



Проблемы CAR T-клеточной терапии . Использование в РФ

- узконаправленное применение (В-клеточные лейкозы и лимфомы)
- синдром выброса цитокинов
- **цена** *(В 23 странах, где доступ к препарату предоставляется государством, стоимость терапии составляет около 20 млн рублей)*
- Центр детской гематологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ)
2018-январь 2020 года 48 пациентов.
- Вывод на рынок РФ в 2020 году (Novartis)
- Потребность (до 25 лет) В-кл.лейкозы около 2000 в год, В-кл.лимфомы около 100.
- Разработка в РФ – компания «Биокад»

ПЭТ

- **Позитронно-эмиссионная томография** (позитронная эмиссионная томография, сокращ. ПЭТ, она же двухфотонная эмиссионная томография) — радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека.
- Принцип – определение места распада вводимого в организм человека радиофармпрепарата (изотопа)
- Изотопы для ПЭТ производятся в специальных ускорителях элементарных частиц – циклотронах.
- Наиболее часто используемая молекула – глюкоза с замещенной –ОН-группой на атом радиоактивного фтора-18.
- Радиофармпрепарат поглощают наиболее метаболически активные ткани (опухолевые)

Спасибо за внимание !



www.orenfoms.ru