

**М.Оспанов атындағы  
Батыс Қазақстан  
мемлекеттік  
медицина  
университеті**



**West  
Kazakhstan  
Marat  
Ospanov  
State Medical  
University**

***Резиденттің өзіндік жұмысы***  
***Тақырыбы: Клиникалық зерттеу***

**Тексерген: Кошмаганбетова Г.К.  
Орындаған: Даулешова Ж.С.  
Тобы: 201 Онкология**

# Маңыздылығы:

Өкпе обыры әлемде анағұрлым кең таралған обыр болып табылады. Индустриялы, дамыған елдерде әйелдерде обырдан болатын өлімнің бестен біріне жуығы және ерлердегі обырдан болатын өлімнің үштен бірі өкпе обырынан 8 болады. Өлім-жітім деңгейі дамушы елдерде де тез артып келеді. Өкпе обырына шалдығу деңгейі ерлерге қарағанда әйелдерде едәуір төмен, алайда әлемнің көптеген елдерінде оның өсу қарқыны айтарлықтай және сүт безі обырының деңгейіне жетіп отыр. Бұл әйелдерде шылым шегудің таралуымен байланысты және Қазақстанда алдағы онжылдықта әйелдерде өкпе обыры жиі кездеседі деп болжануда.

- Эпидемиологиясы • Қазақстанда өкпе обыры аурушандық жағынан екінші орында және қазақстандықтардың онкологиялық аурулардан қайтыс болудың басты себебі болып табылады
- Трахея, бронх, өкпе обыры диагнозы өмірінде бірінші рет қойылған науқастардың нақты саны 2013 жылы Қазақстанда 3756 адамды құраған.
  - Трахея, бронх, өкпенің қатерлі жаңа түзілімдеріне шалдығу көрсеткіші 100000 тұрғынға шаққанда 22,0-ді құраған. Трахея, бронх, өкпенің обырымен науқастардың ішінен емделушілердің 25,8%-ында аурудың I-II сатысы анықталған. Сонымен қатар науқастардың 24,0%-ында IV сатысы анықталған.
  - Өкпе обырына шалдыққандардың орташа жасы – 35-75 жас, ең жоғарғы шегі 55-65 жастағылар.
    - Ерлер арасындағы өкпе обырының 90% жағдайы шылым шегумен байланысты.
  - Науқастардың 10%-дан азы диагнозы анықталғаннан кейін 5 жыл өмір сүреді, ал 80%-ы бір жыл ішінде қайтыс болады. ( [zdravkrz.kz/images/COZ/.../onkologiya\\_kaz.pdf](http://zdravkrz.kz/images/COZ/.../onkologiya_kaz.pdf))

***Мақсаты:*** EGFR(эпидермальний фактор роста)генінің мутациясы салдарынан дамыған *өкпенің перифериялық қатерлі ісігінің (гистологиялық формасы-ұсақклеткалы рак) STІІВТЗN1M0 дәрежесінде адьювантты химиотерапияда қолданылатын Цисплатин 80 мг немесе Эрлотиниб 150мг препараттарының биологиялық эффиктивтілігін салыстыру.*

Тапсырма:

- Әдебиеттерге шолу жасау
- Таңдауды құрастыру үшін басты жиынтықты анықтау
- Рандомизация әдісімен науқастарды екі топқа бөлу:
- 1-ші топ эрлотиниб 150 мг қабылдайтын науқастар
- 2-ші топ цисплатин 80 мг қабылдайтын науқастар

## *Зерттеу дизайны:*

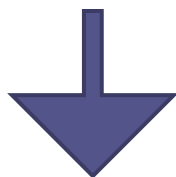
Клиникалық зерттеу



Экспериментальды



PK/PD



Қарапайым соқыр зерттеу

Таңдау:

- 1.Қарапайым кездейсоқ
- 2.М.Оспанов атындағы химиотерапия бөлімінде
- 3.Осы диагнозбен және осы дәрежеде, гистологиялық құрылымы бір,35-75 аралығындағы,жынысы бір(ер адамдар) 370 науқас алынып 2 топқа бөлінді 1:1,яғни 185/185  
*1-ші топ -Эрлотиниб 150 мг қабылдайды*  
*2-ші топ-Цисплатин 80 мг қабылдайды*

*Қосу критерилері:*

1. 35-75 аралығындағы ер адамдар /науқастар
2. Гистологиялық формасы- өкпенің ұсақ клеткалы қатерлі ісігі бар науқас
3. Өкпеден басқа органдарға метастаздары бар науқастар(сүйек, бас миы, көкірекаралық, бауыр)
4. ЖҚА: Лейкоцит- $5 \cdot 10^9$ , тромбоциттер- $100 \cdot 10^9$  төмен болмауы қажет
5. Оперативті емге көнбейтін науқастар

*Шығару критерилері:*

1. Асқазан жарасы бар науқастар
2. Анорексиямен ауыратын науқастар
3. Бауыр жеткіліксіздігі бар науқастар және АЛТ, АСТ, билирубин өзгерістері бар науқастар
4. Конъюнктивит, құрғақ кератоконъюнктивит; кератит; увеит науқастар
5. Алопеция; паронихия бар науқастар
6. Депрессивті және психомоторлық қозуы бар науқастар.
7. БЖЖ, нефрит, протеинурия, СКФ -60 мл/мин төмен болмауы қажет
8. Пневмония, сепсис, флегмона науқастар
9. Препараттарға жоғары сезімталдық
10. Әйел адамдар



## Этикалық аспектілер:

- Этикалық комитетпен бекітілді
- Сыйластық: науқастарға препараттарды тағайындамас бұрын ақпараттандырылды
- Шынайылық: науқастарға эксперимент өту барысы түсіндірілді
- Автономдылық: кез келген уақытта зерттеуден бас тарта алады
- Келісім жазбаша түрде алынды, қол қойылды
- Қоғамға келер пайдасы мен қаупі талқыланды

Сұрақ:

EGFR(эпидермальный фактор роста)генінің мутациясы салдарынан дамыған *өкпенің перифериялық қатерлі ісігінің (гистологиялық формасы-ұсақклеткалы рак) STІІВТЗN1M0 дәрежесінде адыювантты химиотерапияда қолданылатын Эрлотиниб 150мг препараты Цисплатин 80 мг қарағанда EGFR(эпидермальный фактор роста)генінің активті мутациясын төмендете ме (метастаздарды)?*

- **P-EGFR**(эпидермальный фактор роста) генінің мутациясы салдарынан дамыған *STPBT3N1M0 дәрежесінде өкпенің перифериялық қатерлі ісігі (гистологиялық формасы-ұсақклеткалы рак) бар науқас.*
- *I-Эрлотиниб 150 мг*
- *K-Цисплатин 80 мг*
- *O- EGFR(эпидермальный фактор роста) генінің активті мутациясын төмендету (метастаздарды)*
- **T-2 жыл**

**Введение:** Исследование предназначалось для определения максимальной переносимой дозы (МПД) кабозантиниба и эрлотиниба в комбинации, а затем для оценки безопасности и клинической активности комбинации МПД по сравнению с одноагентным кабозантинибом.

#### Пациенты и методы

Это было многоцентровое, фаза Ib / II, открытое исследование кабозантиниба и эрлотиниба. Все пациенты дали письменное информированное согласие на это испытание в соответствии с международными рекомендациями. Протокол был рассмотрен, и лечение контролировалось комиссиями по институциональному контролю в каждом участвующем учреждении, и исследование придерживалось принципов Руководства по хорошей клинической практике (Международная конференция по гармонизации E6 Трехстороннее руководство). Испытание зарегистрировано в ClinicalTrials.gov ( NCT00596648 ).

Приемлемые пациенты имели подтвержденный НМРЛ IIIb или IV стадии. Пациентам было по меньшей мере 18 лет, имели адекватную функцию органов и костного мозга с абсолютным числом нейтрофилов  $\geq 1500$  / мм<sup>3</sup>, тромбоцитами  $\geq 100\ 000$  / мм<sup>3</sup>, гемоглобин  $\geq 9$  г / дл, билирубин  $\leq 1,5$  раза верхний предел нормального (ULN), креатинин сыворотки  $\leq 1,5$  мг / дл или расчетный клиренс креатинина  $\geq 60$  мл / мин, аланин-аминотрансфераза и аспартат-аминотрансфераза  $\leq 2,5$  раза ULN. Пациенты с неконтролируемыми метастазами головного мозга, клинически значимым кровохарканством и гематемизацией были исключены. Пациенты также были исключены из-за наличия полостных поражений легочной артерии, эндобронхиального поражения или поражения, прилегающего к основному кровеносному сосуду, беременности или лактации, серьезной интеркуррентной болезни, неконтролируемой гипертензии [показания артериального давления (АД)  $> 140$  мм рт.ст. систолического или  $> 90$  мм рт. Ст. Диастолические], незаживающие раны от недавней операции или застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия или клинически значимые сердечные аритмии в течение 3 месяцев или транзиторная ишемическая атака, инсульт, или инфаркта миокарда в течение 6 месяцев. Противораковая терапия, кроме эрлотиниба (или gefитиниба в фазе II), не допускалась в течение 4 недель до входа.

## План лечения и дизайн исследования

В обеих фазах I и II эрлотииниб и кабозантиниб получали перорально (перорально) один раз в день (qd). Cabozantinib поставляли в виде 20- и 80-миллиметровых капсул (выраженных как эквивалентный вес свободной базы). Эрлотииниб 25-, 100- и 150 мг таблетки были коммерчески доступны. Скрининг проводился в течение 28 дней до первой дозы исследуемого препарата. Каждый цикл составлял 4 недели (28 дней).

Безопасность проводилась с частыми интервалами стандартными клиническими и лабораторными испытаниями, физическими осмотрами и электрокардиограммами с 12 свинцами. Все неблагоприятные события (AE) были оценены в соответствии с Общими критериями терминологии Национального рака по неблагоприятным событиям (NCI-CTCAE), версия 3.0. Оценки рентгенографической опухоли проводились на исходном уровне (в течение 7 дней до первой дозы в фазе II) и каждые 8 недель после начала лечения в соответствии с рекомендациями RECIST.

## Результаты

В общей сложности 65 пациентов были включены в фазу I, а 64 пациента получили комбинированное лечение с кабозантинибом / эрлотинибом и были включены в анализ. Один пациент получил эрлотиниб в течение 14-дневного периода обкатки, но ушел из-за ПД до приема кабозантиниба. Базовые характеристики приведены в таблице 2, В фазе I средний возраст пациентов составлял 59,8 года (диапазон 30-88 лет), а 44 пациента (68,8%) были женщинами. Большинство пациентов (43/64, 67,2%) были белыми; 17 (26,6%) были азиатскими. На исходном уровне у всех пациентов, кроме 2, показатель работоспособности ЭКОГ составлял 0 или 1. У большинства пациентов (82,8%) была аденокарцинома. У всех пациентов метастатическая болезнь при входе в исследование в среднем на 2 года после первоначального диагноза, в том числе 14% - с метастазами в мозг. Большинство пациентов в фазе I имели по крайней мере 3 противораковых режима до поступления в исследование, а 63 пациента (98,4%) ранее лечились эрлотинибом.

В фазе II 28 пациентов получали лечение одноразовым кабозантинибом ( n = 15) или кабозантинибом / эрлотинибом ( n = 13). Медианный возраст составлял 54,7 года (диапазон 36-74 лет) в группе cabozantinib и 64,8 года (диапазон 44-78 лет) в комбинации. Двенадцать пациентов (80,0%) в группе кабозантиниба и 7 пациентов (53,8%) в комбинации были женщины. Большинство пациентов были белыми [10/15 (66,7%) кабозантиниба и 8/13 (61,5%) комбинацией]; 4 (26,7%) в группе cabozantinib и 3 (23,1%) в комбинации были азиатские. Большинство пациентов (93,3% получавших кабозантиниб и 84,6% в комбинации) имели аденокарциному. У всех пациентов была метастатическая болезнь при входе в исследование, в том числе на 25% с метастазами в мозг. Подобно фазе I, средние годы с момента первоначальной диагностики метастазов составляли > 2 года, причем большинство из них получали по меньшей мере 3 предшествующих противораковых режима. Активирующая EGFR мутация была обнаружена у 10 пациентов в группе cabozantinib и 7 в комбинации; Статус мутации EGFR был неизвестен для остальных 11 пациентов.

□ Зерттеушінің сұрағы:

Өкпенің қатерлі ісігіне шалдыққан науқастарға стандартты емге қарағанда кабозантиниб 60mg және эрлотиниб 150mg препараттарын қосарлап тағайындау ОЖЖ не берілетін метастаз көлемін азайтама?

P: өкпенің қатерлі ісігі бар науқастар

I: қосарланған ем

C: стандартты ем

O: ОЖЖ не берілетін метастазды азайту

Зерттеу жобасы: РКИ, ашық зерттеу

Енгізу критерийі: Өкпенің қатерлі ісігі IIIb және IV стадиядағы науқастар.

Жасы 30 жастан төмен және 70 жастан жоғары емес науқастар

Жалпы ЖҚА абсолютты көрсеткіштер нейтрофилдер  $\geq 1500$  / мм<sup>3</sup>, тромбоцитер  $\geq 100 000$  / мм<sup>3</sup>, гемоглобин  $\geq 9$  г / дл, билирубин  $\leq 1,5$  раза, креатинин сыворотки  $\leq 1,5$  мг / дл немесе расчетный клиренс креатинина  $\geq 60$  мл / мин, аланин-аминотрансфераза және аспартат-аминотрансфераза  $\leq 2,5$  раза ULN.

Шығару критерийі: Бас миында метастаздары бар науқастар

Клиникалық маңыздылығы бар қан түкіруі бар науқастар

Өкпе артериясы зақымдалған науқастар

Жүктілік және лактация

Гипертония [показания артериального давления (АД)  $> 140$  мм рт.ст. систолического или  $> 90$  мм рт.ст. Диастолические]

Операциядан кейінгі жағдай

Жүрек жеткіліксіздігі

стабильді емес стенокардия

аритмия

ТИА, инсульт, инфаркт 6 ай аралығында

Препаратқа аллергиялық реакция немесе жоғары сезімталдық



- Орыстардың <врач> деген сөзі славяндардың <врать> деген сөзінен шыққан. Яғни, сөйлеу, сендіру, көндіру деген мағына береді. <Врач> сөзі ХІ ғасырда пайда болған. Шынында дәрігердің ең күшті емдеу құралдарының бірі- сөз, науқастың ойлану, сезіну және сөйлеу жүйелеріне әсер ету. Егер науқас дәрігер сөзіне сенсе, ол жартылай емделеді деп есептеуге болады. Сондай ақ байқаусыз айтылған сөз науқастың ауруын өршітіп, тіпті жаңа аурудың пайда болуына соқтыруы мүмкін. Міне, сондықтан дәрігер адамдарды жақсы көре білуі, түсіне білуі қажет.

# Пайдаланылган әдебиеттер

- 1) Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y и общие вторичные мутации T790M в эпидермальных факторах роста рецептор-мутантных аденокарциномах легких с приобретенной резистентностью к ингибиторам киназы. Clin Cancer Res. 2006
- 2). Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Генотипическая и гистологическая эволюция рака легких приобретают устойчивость к ингибиторам EGFR. Sci Transl Med. 2011;
- 3). Ю. Х.А., Арчила М.Е., Рехтман Н., и др. Анализ образцов опухолей во время приобретенной резистентности к терапии EGFR-TKI у 155 пациентов с раком легкого EGFR-мутанта. Clin Cancer Res. 2013;
- 4). Yano S, Wang W, Li Q, et al. Фактор роста гепатоцитов индуцирует устойчивость к гефитинибу аденокарциномы легких с мутациями, активирующими рецептор эпидермального фактора роста. Cancer Res. 2008;
- 5). Tang Z, Du R, Jiang S, et al. Комбинаторное ингибирование двойного MET-EGFR против T790M-EGFR-опосредованного erlotinib-устойчивого рака легких. Br J Pak. 2008
- 6). Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Эрлотиниб самостоятельно или с бевацизумабом в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным немелкоклеточным немелкоклеточным раком легкого, несущим мутации EGFR (JO25567
- 7). Herbst RS, Ansari R, Bustin F, et al. Эффективность бевацизумаба плюс эрлотиниба по сравнению с эрлотинибом только при передовом немелкоклеточном раке легкого после неудачи стандартной химиотерапии первой линии (BeTa
- 8). Janne PA, Wax M, Leach J, Engelman J. Ориентация MET с XL184 на обратную резистентность ингибитора тирозинкиназы EGFR (TKI) в NSCLC: влияние доклинических исследований на дизайн клинических испытаний. Дополнения EJC. 2008;
- 9). Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Кабозантиниба против эверолимуса при прогрессирующей почечно-клеточной карциноме. N Engl J Med. 2015
- 10). Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib против everolimus при прогрессирующей почечно-клеточной карциноме (METEOR)