

ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Блокирует РЭФР — открывает новые возможности

Цетуксимаб и лучевая терапия

при раке головы и шеи

Методы лечения лучевого дерматита

Мерк Онкология | *борьба с раком для продления жизни*





Механизмы возникновения нежелательных кожных реакций у пациентов, получающих Эрбитукс (цетуксимаб) в сочетании с лучевой терапией

В популяции больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) было засвидетельствовано, что применение ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР) Эрбитукса (цетуксимаба) в сочетании с лучевой терапией обеспечивает значительное улучшение местно-регионарного контроля заболевания и выживаемости по сравнению с облучением в режиме монотерапии¹.

Дерматит является распространенным побочным эффектом лучевой терапии², а реакции 3 и 4 степеней тяжести встречаются приблизительно у 25% пациентов. Признаки дерматита, как правило, появляются в первые три-четыре недели после начала лучевой терапии. Применение ингибиторов РЭФР, включая цетуксимаб (препарат Эрбитукс), сопровождается целым рядом характерных кожных реакций^{3,4}. Самым распространенным побочным эффектом со стороны кожи является папулопустулярная сыпь (угревидная сыпь), как правило, легкой или средней степени тяжести. У пациентов, получающих цетуксимаб в комбинации с лучевой терапией, может появляться угревидная сыпь и признаки лучевого дерматита в зонах облучения кожи. Связанная с цетуксимабом угревидная сыпь появляется, в основном, на облученных участках кожи приблизительно через три-пять недель после начала лечения.

Результаты крупномасштабного рандомизированного исследования III фазы засвидетельствовали отсутствие статистически значимого усугубления явлений лучевого дерматита при сочетании цетуксимаба с облучением по сравнению с лучевым лечением в режиме монотерапии: лучевой дерматит ≥ 3 степени тяжести наблюдался у 23% и 18% пациентов соответственно¹. Тем не менее, если лучевой дерматит развивается у пациентов, получающих цетуксимаб одновременно с облучением, методы коррекции побочных эффектов должны позволить завершить цикл терапии без отклонений от схемы, запланированной изначально.

В данном буклете приведены рекомендации по купированию явлений лучевого дерматита у пациентов, получающих цетуксимаб в комбинации с лучевой терапией для лечения ПРГШ.

Рекомендации по лечению, перечисленные в данном буклете, основаны на современном клиническом опыте и направлены на устранение симптомов. Учитывая это, онкологам-радиологам рекомендуется тесно сотрудничать с дерматологами с целью разработки местных подходов к лечению. Кроме того, приведенные в данном буклете методики носят характер общих рекомендаций, так как возможно также использование и других подходов. При принятии всех решений, касающихся лечения, следует учитывать индивидуальные особенности пациента.

Описанные в данном буклете методы лечения базируются на согласованном мнении консультативной группы экспертов в области лучевой терапии, химиотерапии и дерматологии, заседание которой состоялось в марте 2007 года.

Определение лучевого дерматита основано на терминологических критериях побочных эффектов Национального института рака США (NCI-CTCAE) (v3.0).



Общие мероприятия

- Используйте программу качества при планировании и проведении лучевой терапии
- Рекомендуйте пациентам соблюдать соответствующие правила гигиены:
 - Перед сеансом лучевой терапии зону облучения следует очистить с использованием мягкого моющего средства и легко осушить мягким чистым полотенцем. Вместо мыла, которое может вызвать раздражение кожи, рекомендуется использовать синтетический детергент с нейтральным pH.
- Для различных зон облучения подходят разные методы местной терапии:
 - Подсушивающие пасты во избежание мацерации в складках кожи
 - Гидрофильные повязки обеспечивают симптоматическое улучшение
 - Гели для обработки жирных участков кожи
 - Кремы для обработки других участков кожи (расположенных вне складок и жирных участков)
 - Следует избегать использования местных средств на жирной основе, поскольку они препятствуют всасыванию раневого экссудата, способствуя развитию суперинфекции.
- Отсутствуют доказательства эффективности каких-либо других профилактических мероприятий для снижения тяжести лучевого дерматита, за исключением вышеописанных способов поддержания чистоты и сухости кожи.
- Следует рассматривать целесообразность обезболивания при развитии нежелательных реакций со стороны кожи, помимо методов обезболивания, уже применяющихся с целью купирования тяжести других побочных эффектов, например мукозита.
- Несмотря на отсутствие противопоказаний к назначению кортикостероидов, часто применяющихся в некоторых медицинских центрах во время лучевой терапии по поводу рака головы и шеи, при появлении признаков лучевого дерматита рекомендуется ограничивать продолжительность кортикостероидной терапии.
- Пациентам рекомендуется избегать:
 - Прямых солнечных лучей путем использования мягкой одежды для защиты облученных участков и/или применения минеральных солнцезащитных кремов

- Использование средств, раздражающих кожу, например духов, дезодорантов или лосьонов на спиртовой основе
- Расчесываний облученной кожи
- Соблюдайте общие рекомендации по лечению угревидной сыпи, появляющейся на необлученных участках кожи, во время терапии цетуксимабом^{3,4,5}.

Использование местных увлажняющих средств, гелей, эмульсий и повязок непосредственно перед сеансом облучения не рекомендуется, поскольку они могут вызывать болюсный эффект, искусственно повышая дозу облучения. Кожа в зоне облучения должна быть очищена и высушена непосредственно перед сеансом.

При наличии признаков лучевого дерматита и сопутствующей угревидной сыпи на облученных участках кожи, появление которой связано с терапией цетуксимабом:

- В случае отсутствия лучевого дерматита либо наличия лучевого дерматита 1 степени тяжести:
 - Соблюдайте общие рекомендации по лечению угревидной сыпи на необлученных участках кожи, появление которой связано с терапией цетуксимабом^{3,4,5}.
- В случае развития лучевого дерматита 2 степени тяжести и выше:
 - Соблюдайте рекомендации по лечению лучевого дерматита, например, приведенные в данном буклете



Примечания

Литература:

- 1) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
- 2) Hynes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:28-46.
- 3) Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
- 4) Segaeert S, Tabernero J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:599-06.
- 5) Erbitux. Summary of Product Characteristics, 2006.

Лечение лучевого дерматита

Степень тяжести лучевого дерматита	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Определение лучевого дерматита (NCI-CTCAE) (v3.0)	Легкое покраснение или сухое шелушение (десквамация)	Умеренное или выраженное покраснение; пятнистое влажное шелушение (десквамация) преимущественно в области складок кожи и морщинах; отек средней тяжести	Влажное шелушение, выходящее за пределы кожных складок и морщин; кровотечение при трении или легкой травматизации кожи	Некроз кожи или изъязвление, затрагивающие всю толщу дермы; спонтанное кровотечение в пораженной области
Общие подходы к лечению	Смотрите «Общие мероприятия». Использование местных увлажняющих средств, гелей, эмульсий и повязок непосредственно перед сеансом облучения не рекомендуется, поскольку они могут вызывать болюсный эффект, искусственно повышая дозу облучения. Кожа в зоне облучения должна быть очищена и высушена непосредственно перед сеансом.			
Подходы к лечению в зависимости от степени тяжести	Поддержание чистоты в зоне облучения. В дальнейшем можно пользоваться увлажняющими средствами	Поддержание чистоты кожи в зоне облучения, даже при наличии язв		Проверьте адекватность дозы облучения и её распределение
	При необходимости антиинфекционных мероприятий, в ряде случаев допускается использование увлажняющих средств, содержащих антибиотики	<p>Если подозрение на наличие инфекции не подтвердилось, рекомендуется использовать следующие местные подходы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подсушивающие гели, возможно с добавлением антисептиков (например мази на основе хлоргексидина [0,5%]) • Гидрофильные повязки, наложенные на очищенные участки кожи после лучевой терапии, позволяют достичь симптоматического облегчения • Противовоспалительные эмульсии, например троламин • Кремы с гиалуроновой кислотой • Пасты с оксидом цинка, при условии, что от них относительно легко очистить кожу перед лучевой терапией • Кремы с сульфадиазином серебра или бетаглюканом рекомендуется накладывать на кожу после сеанса облучения (по возможности вечером), предварительно очистив облученную зону <p>При подозрении на инфекцию:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Действия лечащего врача должны быть направлены на как можно более раннее выявление инфекции, включая посев с подозрительных участков для идентификации возбудителя • Местные антибиотики (не использовать с профилактической целью!) • На данной стадии не рекомендуется применение доксициклина 		Необходим специализированный уход за раной после консультации лучевого терапевта-онколога, дерматолога и медсестры, лечение следует подбирать индивидуально
Команда лечащих врачей	Лечение может проводиться средним медицинским персоналом	Лечение должно проводиться командой специалистов, в состав которой входят лучевой терапевт-онколог, медсестра и дерматолог. Состояние кожи следует оценивать раз в неделю		Лечение должен проводить специалист по уходу за ранами с участием лучевого терапевта-онколога, медсестры и дерматолога, по мере необходимости

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эрбитукс (цетуксимаб) (информация для специалистов)

Форма выпуска: раствор для инфузий по 100 мг/50 мл во флаконах.

Фармакологические свойства: Эрбитукс представляет собой химерное моноклональное антитело IgG_q, направленное против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях. Блокируя связывание эндогенных лигандов EGFR, Эрбитукс приводит к ингибированию функций рецепторов, подавляя их активацию и последующие пути передачи сигналов, что ингибирует пролиферацию, индуцирует апоптоз опухолевых клеток, уменьшает их инвазию в здоровые ткани и их распространение в организме. Препарат также угнетает способность опухолевых клеток восстанавливать повреждения, вызванные воздействием химиотерапевтических агентов и облучения, и sensibilизирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих EEPH.

Эрбитукс ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и снижает активность ангиогенеза и метастазирования опухолей. Фармакокинетические характеристики Эрбитукса не зависят от расы, пола, возраста, функции почек и печени.

Показания к применению: Эрбитукс показан для лечения:

- метастатического колоректального рака в комбинации с иринотеканом или в виде монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана;
- местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

Противопоказания: выраженная гиперчувствительность к цетуксимабу, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

Способ применения и дозы: Эрбитукс вводится внутривенно через внутренний линейный фильтр с использованием инфузионного насоса, гравитационной капельной системы или шприцевого насоса, со скоростью не более чем 10 мг/мин (5 мл/мин).

Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами. При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м² поверхности тела в виде 60-минутной инфузии.

Эрбитукс нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Колоректальный рак

При комбинированной терапии иринотекан обычно назначается в той же дозе, которая применялась при последнем курсе предшествующей иринотекансодержащей химиотерапии. Однако следует придерживаться рекомендаций по модификации доз иринотекана, изложенных в информации о данном лекарственном препарате. Иринотекан вводится не ранее чем через 1 час после окончания инфузий Эрбитукса. Терапию Эрбитуксом рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

Плоскоклеточный рак головы и шеи

При применении Эрбитукса в сочетании с лучевой терапией лечение Эрбитуксом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии.

Рекомендации по корректировке дозового режима.

При развитии кожных реакций 3 степени токсичности согласно классификации National Cancer Institute (NCI-CTC) применение Эрбитукса необходимо прервать.

Возобновление терапии допускается только в случае разрешения реакции до 2 степени. Если тяжелые кожные реакции возникают впервые, лечение можно возобновить без изменения уровня дозы. При вторичном или третичном развитии тяжелых кожных реакций применение Эрбитукса снова необходимо прервать. Терапию можно возобновить на более низком дозовом уровне (200 мг/м² поверхности тела после второго возникновения реакции и 150 мг/м² – после третьего), если реакция разрешилась до 2 степени. Если тяжелые кожные реакции развиваются в четвертый раз или не разрешаются до 2 степени выраженности во время отмены препарата, терапию Эрбитуксом следует прекратить.

Побочные действия

Инфузионные реакции: очень часто – слабо или умеренно выраженные лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, одышка; часто – выраженные инфузионные реакции, такие как обструкция дыхательных путей (бронхоспазм, стридор, охриплость, затруднение речи), крапивница, снижение артериального давления, потеря сознания, стенокардия. Возможно, некоторые из них могут носить анафилактический/анафилактический характер.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – акнеподобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей (например паронихия). В 15% случаев кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректировке дозового режима. Нарушение целостности кожного покрова в отдельных случаях может привести к развитию суперинфекций, приводящих к развитию воспаления подкожной жировой клетчатки, рожистому воспалению или к потенциально смертельно опасным осложнениям, таким как стафилококковый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) или сепсис.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка.

Со стороны органов зрения: часто – конъюнктивит.

Со стороны печеночно-билиарной системы: очень часто – незначительное или умеренное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы).

Прочие: гипомагнемия; при комбинации с иринотеканом развиваются характерные для иринотекана побочные реакции (профиль безопасности иринотекана и Эрбитукса при их совместном применении не меняется); в комбинации с лучевой терапией дополнительно отмечаются нежелательные эффекты, связанные с лучевой терапией, при этом мукозиты и лучевые дерматиты развиваются несколько чаще, чем при проведении одной лучевой терапии.

Условия хранения: хранить при температуре 2-8°C, в местах, недоступных для детей. Не замораживать.

Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель:

Мерк КГаА 64293 Дармштадт Франкфуртерштрассе 250, Германия.