

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА
НА ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНЫ БЫТЬ
ПЕРЕСМОТРЕНЫ

стр. 2

САДЖИВ АГАРВАЛА
И АЛЕКСАНДР ЭГГЕРМОНТ:
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА
ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

стр. 3

ГОРМОН-РЕФРАКТЕРНЫЙ
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

стр. 6

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:
ПАЦИЕНТЫ С ОПУХОЛЯМИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА

стр. 8

ПРОФИЛАКТИКА ТОШНОТЫ И
РВОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ

стр. 12



R U S S C O

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 11 • 2011

Минздравсоцразвития РФ:

ПРЕДЛОЖЕНИЕ

Общества онкологов-химиотерапевтов по расширению перечня ЖНВЛП получило одобрение

Событие года

Министерство здравоохранения и социального развития РФ включило в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП; ранее ЖНВЛС) все пять лекарственных препаратов, предлагаемых Обществом онкологов-химиотерапевтов.

По результатам проведенной работы по формированию проекта Перечня ЖНВЛП на 2012 год Комиссией Минздравсоцразвития России принято решение о включении 24 дополнительных позиций лекарственных препаратов (под международными непатентованными или заменяющими их химическими наименованиями), с учетом структуры действующих и формируемых стандартов оказания медицинской помощи, в том числе:

- противоопухолевого препарата *Гефитиниб*, используемого для лечения немелкоклеточного рака легкого;
- противоопухолевого препарата *Цетуксимаб*, назначаемого при метастатическом колоректальном раке, а также плоскоклеточном раке головы и шеи;
- противоопухолевого средства *Сунитиниб*, применяемого для лечения почечноклеточного рака и гастроинтестинальных стромальных опухолей;
- противоопухолевого препарата *Сорафениб*, используемого для лечения метастатического почечноклеточного рака, а также первичного рака печени;
- антиметаболического противоопухолевого препарата *Леметрексед*, применяемого для лечения немелкоклеточного рака легкого, а также в комплексной терапии мезотелиомы плевры.

Пять препаратов для лечения солидных опухолей, предложенных Обществом онкологов-химиотерапевтов, пополнят список ЖНВЛП 2012 года. Другие препараты для лечения солидных опухолей, которые были предложены сторонними организациями, в список включены не были.

На чем основано предложение общества?

В сентябре 2010 года Минздравсоцразвития РФ обнародовал проект перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2011 год. Этот список из важнейших лекарств (представлен ниже) предлагалось дополнить еще несколькими препаратами в следующем, 2012 году. Общество онкологов-химиотерапевтов сочло важным внести свои предложения и начать работу по изменению перечня.

15 февраля 2011 года состоялось расширенное заседание Комитета Общества онкологов-химиотерапевтов по лекарственному обеспечению в составе И.В. Поддубной (Москва), В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург), Л.В. Болотиной (Москва), С.А. Тюляндина (Москва), В.А. Горбуновой (Москва), Р.В. Орловой (Санкт-Петербург), В.И. Борисова (Москва), А.М. Гарина (Москва), С.А. Проценко (Санкт-Петербург), Л.Ю. Владимировой (Ростов-на-Дону), Н.И. Переводчиковой (Москва), С.Л. Гуторова (Москва), Д.А. Носова (Москва), И.В. Тимофеева (Москва). По-

вестка заседания была крайне актуальной – обсуждение существующего списка ЖНВЛП.

Члены Комитета по лекарственному обеспечению Общества совместно с главными врачами и заведующими отделениями химиотерапии онкологических диспансеров сделали свое предложение по изменению перечня ЖНВЛП с просьбой его расширения за счет препаратов, показавших эффективность в крупных международных исследованиях и вошедших в клинические рекомендации как наиболее важные в лечении соответствующих нозологий. Те препараты, которые были отмечены в большинстве (>50%) случаев как приоритетные для включения в список ЖНВЛП 2012, составили основу предложения в Минздравсоцразвития. Таким образом, 5 вышеуказанных препаратов были включены в предложение.

Научно-экспертные заключения по списку ЖНВЛП 2012 на основании предложения общества онкологов-химиотерапевтов «О пересмотре и включении новых лекарственных средств в список ЖНВЛП» сделал Главный онколог РФ, директор МНИОИ им. П.А. Герцена, профессор Чисов Валерий Иванович.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, при рассмотрении поступивших предложений по включению новых лекарственных препаратов в Перечень ЖНВЛП, Комиссия Минздравсоцразвития РФ принимала во внимание:

- наличие государственной регистрации и производителя лекарственного препарата;
- представление научно обоснованных данных об эффективности и безопасности, преимуществах и/или особенностях действия лекарственного препарата при определенном заболевании, синдроме или клинической ситуации, его терапевтической эквивалентности лекарственным препаратам со схожими механизмами фармакологического действия;
- уровень доказательности клинической эффективности не ниже уровня В по Оксфордской классификации (подтверждение эффективности и безопасности в одном или нескольких рандомизированных клинических исследованиях) или на основе многолетнего положительного клинического опыта применения в практическом здравоохранении.

Члены Общества выражают признательность всем специалистам, принявшим активное участие в обсуждении списка ЖНВЛП, а также Министерству здравоохранения и социального развития РФ за поддержку.

Список противоопухолевых препаратов в списке ЖНВЛП 2011 года¹

анастрозол	аспарагиназа
бевацизумаб	бикалутамид
блеомизин	бортезомиб
бусульфан	винбластин
винкристин	винорелбин
гемцитабин	гидроксикарбамид
гозерелин	дакарбазин

даунорубицин
доцетаксел
иматиниб
ифосфамид
карбоплатин
лейпрорелин
медроксипрогестерон
меркаптопурин
митоксантрон
оксалиплатин
прокарбазин
ритуксимаб
темозолomid
третиноин
флударабин
фторурацил
хлорамбуцил
цисплатин
эпирубицин

доксорубицин
идарубицин
иринотекан
капецитабин
кармустин
ломустин
мелфалан
метотрексат
митомидин
наклитаксел
ралтитрексид
тамоксифен
трастузумаб
трипторелин
флутамид
фулвестрант
циклофосфамид
цитабин
этопозид

¹ В данном списке не указаны препараты из других групп, которые могут быть использованы для лечения злокачественных новообразований (например, интерферон, который находится в группе «Иммуностимуляторы»)

Другие новые препараты, связанные с онкологией, в перечне 2012 года

В список ЖНВЛП 2012 года вошел лекарственный препарат Дарбэпоэтин альфа, применяемый для лечения анемии у пациентов с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию. Включение препарата для лечения анемии – важного, часто встречаемого побочного эффекта лекарственного лечения, а также фактора, предсказывающего эффективность основной терапии некоторых опухолей, является значимым событием в онкологии.

Также в список вошли: Неларабин (для терапии Т-клеточных острых лимфолейкозов и лимфом), Дазатиниб и Нилотиниб (для терапии хронического миелолейкоза, а также острого лимфобластного лейкоза с положительной Philadelphia-хромосомой).

Новый подход в составлении перечня

В целях исключения условий для недопущения, ограничения, устранения конкуренции на фармацевтическом рынке Российской Федерации из проекта Перечня ЖНВЛП на 2012 год исключены указания на конкретные лекарственные формы, при этом включенные в проект препараты соответствуют Государственному реестру лекарственных средств для медицинского применения.

Проект Перечня ЖНВЛП на 2012 год использует рекомендованную ВОЗ унифицированную международную Анатомо-терапевтическую и химическую классификацию лекарственных средств – АТХ (АТХ – Anatomical Therapeutic Chemical classification system), учитывающую, наряду с фармакотерапевтическими группами, механизм действия и химическую структуру.

Продолжение на стр. 2

КОММЕНТАРИИ ПРЕДСЕДАТЕЛЕЙ КОМИТЕТА ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



ПОДДУБНАЯ ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

Заведующая кафедрой онкологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития РФ на базе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, член-корреспондент РАМН (Москва)

Включение новых препаратов в список ЖНВЛП расширяет терапевтические возможности и, тем самым, улучшает оказание помощи онкологическим больным. Выбранные комитетом препараты могут использоваться при новых нозологиях и на разных этапах развития болезни. Выбор препаратов не прост. Было много споров среди членов комитета, каждый из которых является безусловным экспертом в области лекарственной терапии неоплазий. Но ведущими основаниями были: поистине значимая эффективность нового лекарственного средства в конкретной клинической ситуации и возможность оказания помощи не только в первой линии терапии. Это дает право теперь включать эти препараты в Рекомендации общества. Решение же просить Минздрав о включении их в список ЖНВЛП подразумевает включение и в официальные стандарты, но это может быть реализовано отсрочено. Поэтому нужно продолжать активную работу профессиональных сообществ по укреплению продуктивного сотрудничества с руководством отечественного здравоохранения.



МОИСЕЕНКО ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ

Руководитель отделения онкологии Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. С.М. Березина, Национальный представитель ESMO в России (Санкт-Петербург)

Список ЖНВЛП уже в течение нескольких лет ежегодно утверждается Правительством РФ. Что дает включение уже зарегистрированных для использования в нашей стране препаратов в этот список?

Во-первых, «государство регулирует цены на них путем обязательной регистрации предельной отпускной цены производителя, а также установлением и контролем оптовых и розничных надбавок». Во-вторых, «препараты из этого списка обязательно должны быть в каждой аптеке» (не уверен, что это касается противоопухолевых препаратов) и, в-третьих, многие из этих лекарств предоставляются больным бесплатно (это необязательно, но возможно). Для онкологии возможность последнего чрезвычайно актуальна в связи с очень высокой ценой на большинство современных, в первую очередь, таргетных препаратов.

На 2012 год усилиями Общества онкологов-химиотерапевтов в этот список включены дополнительно 5 препаратов, которые широко используются в онкологии во всем мире (сунитиниб, сорафениб, гефитиниб, цетуксимаб, пеметрексед). Это чрезвычайно важно по нескольким причинам: во-первых, недавно созданное общество впервые оказало реальное влияние на происходящее в стране, во-вторых, у общества появилась возможность включать эти препараты в стандарты лечения злокачественных опухолей, подготовка которых в настоящее время идет полным ходом, в-третьих, в регионах с достаточным финансированием они могут быть бесплатными для пациентов. К сожалению, очевидно, что они не будут по-прежнему доступны для всех нуждающихся. Однако это, несомненно, важный шаг в нужном направлении.

Что дальше? О чем следует подумать Обществу в предстоящем году? На мой взгляд, о дальнейшем расширении списка ЖНВЛП и, конечно, прежде всего, за счет препаратов, доказавших свою эффективность увеличением показателей выживаемости. Основным аргументом противников дальнейшего расширения списка ЖНВЛП конечно будет материальный фактор, связанный с необходимостью дальнейшего увеличения расходов на онкологию, однако с другой – это неизбежно приблизит нашу страну к мировым стандартам лечения рака, что, безусловно, даст позитивный результат.



БОЛОТИНА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА

Руководитель отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Москва)

На мой взгляд, в первую очередь необходимо предлагать к включению в список ЖНВЛП препараты для лечения часто встречающихся заболеваний. Во-первых, на сегодняшний день включение в список позволяет регулировать государству цену на препарат, что делает возможной закупку большего количества препарата и, как результат, увеличит его доступность. Во-вторых, для ряда регионов нахождение препарата в списке дает возможность в принципе его закупки для ЛПУ. Что касается редких заболеваний, мне кажется, их нужно выделить в отдельную группу, т.к. это предполагает выделение отдельного бюджета. Нахождение препарата в списке с недавнего времени не влияет на возможность включения в стандарты, т.к. в стандарты могут включаться любые препараты из РЛС.

1 ноября Госдума приняла закон об охране здоровья граждан

Согласно новому закону, назначение по медицинским показаниям лекарственных препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП, оплате не подлежит. Закон гарантирует россиянам право на бесплатную медпомощь на основании утвержденного списка ЖНВЛП и единых стандартов оказания медицинской помощи на всей территории России.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ должны быть пересмотрены

Ошибки в измерениях размера опухоли при КТ

На протяжении практически 40 лет компьютерная томография (КТ) являлась главным методом оценки эффективности противоопухолевого лечения. В недавней статье Окснарда и соавт. были представлены результаты беспрецедентного исследования по оценке технических возможностей КТ, которые взбудоражили медицинское сообщество. Полученные результаты могут оказать серьезное влияние на будущее лекарственной терапии, однако, устаревшие системы оценки размеров солидных опухолей, а также использование для этого КТ представляют для исследователей серьезную проблему. В основу настоящего исследования легки критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST), которые определяют эффективность или неэффективность противоопухолевого лечения; полученные данные могут улучшить наше понимание клинического течения злокачественных опухолей у человека. Для разработки новых методов противоопухолевого лечения наступила пора заменить устаревшие системы оценки более совершенными и количественными, которые могли бы установить взаимосвязь солидных опухолей, прогрессирования заболевания и исхода терапии у пациентов.

В указанном исследовании установлено расхождение результатов КТ между двумя последовательными исследованиями для первичных злокачественных опухолей легкого. При этом 30 пациентам, страдающим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), выполнялась КТ без контрастирования. Почти сразу этим же пациентам исследование было выполнено повторно. Изображения обоих исследований без указания ФИО пациента, его данных, а также продолжительности временного промежутка между исследованиями были предоставлены трем независимым радиологам. Радиологи с использованием стандартного программного обеспечения вручную производили измерение наибольшего диаметра целевых очагов в двух последовательных исследованиях. Размеры опухолей варьировали от 1 до 8 см. Абсолютная разница между измерениями в двух исследованиях варьировала от 0 до 9 мм; наибольшая абсолютная разница была отмечена у опухолей больших размеров, а наибольшая относительная разница у опухолей маленьких размеров. Окснارد и соавт. изучили потенциальное влияние разницы измерений путем симуляции 1000 подобных случаев с использованием стандартного программного обеспечения. В итоге, исходя из размеров, исследователи разделили опухоли на две категории; определили стандартное отклонение и 95% интервалы для средней разницы $\pm 1,96 \cdot \text{среднеквадратическое отклонение}$ в каждой группе.

По сообщению авторов, стандартное отклонение для опухолей размерами от 3 до 5 мм составило 2,3 мм.

Таким образом, опухоль размерами 4 см вследствие расхождения результатов измерений между двумя исследованиями может быть оценена как образование размерами от 3,5 до 4,5 см (что соответствует разнице $\pm 12\%$). Подобное расхождение результатов измерений может быть расценено как частичный ответ или прогрессирование заболевания, особенно, когда КТ выполняется вне рамок исследований. В клинических испытаниях в большинстве случаев критерии RECIST значительно ограничивают вероятность расхождения, тем не менее, ошибка может быть.

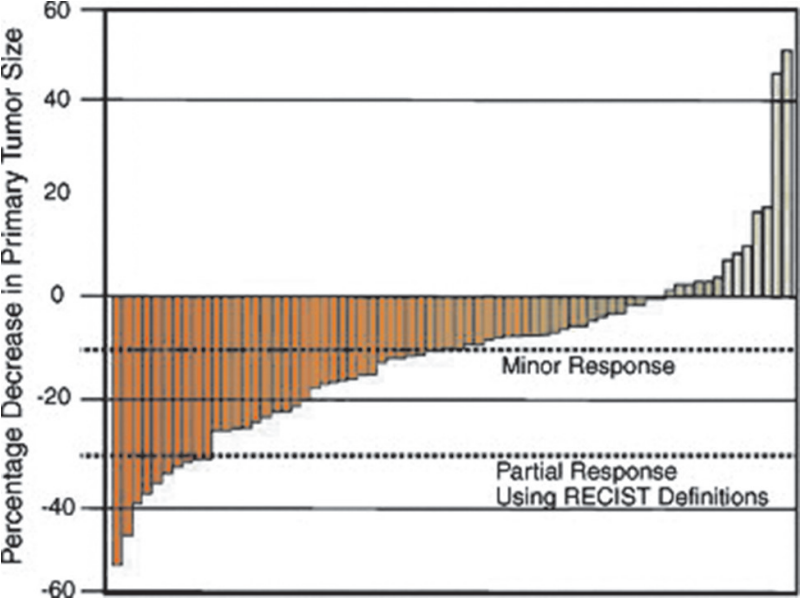
Методы оценки ответа на лечение: сегодня и завтра

Проблема отношения сигнал/шум при измерениях опухолей, затронутая в данном исследовании, главным образом, касается раннего этапа изучения новых противоопухолевых препаратов, особенно в исследованиях II фазы. На раннем этапе клинических исследований основной задачей является изучение предварительной эффективности препарата или комбинаций. Когда препарат приводит к явному и продолжительному уменьшению опухоли у большого числа пациентов или препарат не эффективен и токсичен, решение о дальнейших исследованиях очевидно. RECIST – это система критериев по оценке эффективности лечения, которая обеспечивает единый подход при выявлении неудовлетворительных результатов и подтверждении положительных результатов исследований в институтах различных стран.

Система RECIST позволяет оценить эффективность противоопухолевого лечения путем оценки ответа на лечение или прогрессирования, и контролирует возможную неточность измерений при помощи установления пороговых значений для изменения размеров опухоли, которые выше типичных измерительных ошибок. Эти пороговые значения основаны на исследованиях 1970-х годов, когда изучались различия измерений при физикальном осмотре у разных врачей. Тогда стандарты противоопухолевого лечения были разработаны только для некоторых опухолей, а большинство препаратов изучалось для быстрого уничтожения опухолевых клеток и уменьшения размеров опухоли. Биотехнические возможности того времени не позволяли в полной мере установить причину эффективности или неэффективности того или иного лекарства. Таким образом, для оптимизации раннего этапа неконтролируемых исследований использование этой системы критериев представлялось целесообразным, простым и эффективным. С развитием современных методов визуализации и компьютерной обработки данных, а также с повышением доступности КТ изучение новых противоопухолевых препаратов направлено на быстрое определение эффективности. По сообщению Окснарда и соавт., в клинических исследованиях II фазы для подтверждения эффективности нового препарата чаще всего данные представляют в виде каскадной диаграммы («waterfall plot»), где изображены результаты (изменение размеров опухоли) для каждого пациента.

В первой публикации по исследованию II фазы с использованием каскадной диаграммы были представлены данные, свидетельствующие, согласно критериям RECIST, о достаточной частоте объективных ответов и дополнительном контроле над заболеванием у пациентов, которые не ответили на лечение. Каскадная диаграмма является попыткой оценивать данные КТ по типу непрерывного ряда данных, без указания категорий. По сути, диаграмма не составляет представления об эффективности препарата и не может использоваться как некое доказательство события.

В настоящее время на раннем этапе изучения противоопухолевых препаратов доступны и количественные подходы. Исследователи из Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США разработали популяционную статистическую модель прогрессирования НМРЛ. Эта модель включает некоторые клинические факторы прогноза. Она демонстрирует, что смерть от НМРЛ является математической функцией индивидуальной распространенности опухоли



до начала лечения (оценивается как сумма максимальных диаметров целевых очагов), а также показывает, как лечение влияет на динамику клинического течения НМРЛ (оценивается как сумма максимальных диаметров целевых очагов, измеренных через некоторое время). Схожие модели, основанные на измерениях максимальных размеров опухоли, были разработаны для рака толстой кишки, рака молочной железы. Что дают нам эти модели? При их помощи можно оценить эффект препарата на опухоль с определенной скоростью роста, вместо того, чтобы оценивать частоту ответа или медиану времени до прогрессирования. При использовании количественных подходов исследователи установили, что некоторые комбинации цитотоксических препаратов, которые рутинно не применяются для лечения рака молочной железы, вероятно, действуют синергично и что некоторые препараты лучше оценивать через более продолжительные интервалы времени, чем использовать стандартные 8-ми недельные интервалы между КТ.

Модели оценки ответа опухоли на лечение, разработанные в прошлом, должны

быть пересмотрены в настоящее время в связи с развитием биологии и фармакологии, а также появлением большого количества препаратов и ограничением бюджета. При разработке новых моделей оценки ответа ученые должны принимать во внимание погрешности в измерениях опухоли в зависимости от ее изначального размера, а также темпов роста первичных опухолей, например, легкого, как было показано Окснардом и соавт. Подобный подход нужно использовать для оценки метастазов в печень и при других проявлениях болезни, когда сумма максимальных диаметров небольших образований может варьировать при проведении КТ. Крайне важно в клинических исследованиях, особенно с перекрестным дизайном, сравнивать темпы роста опухоли между группами или отдельными пациентами на основании новых методик.

Планирование клинических исследований

Первой задачей при планировании новых исследований станет получение

архивных данных оценки ответа в предыдущих клинических испытаниях. На основании этих данных исследователи смогут правильно разработать статистический дизайн планируемого исследования. Аналитические алгоритмы, представленные в виде программного обеспечения с хорошим графическим интерфейсом, будут доступны для врача-исследователя. Подобно базам данных, которые используются для назначения противоопухолевого лечения на основе популяционных фармакокинетических моделей, исследователь будет использовать похожую базу данных для увеличения статистической мощности и дизайна исследования. База данных также может быть использована для мониторинга эффективности нового препарата. Специалисты по медицинской статистике смогут разработать статистические модели с учетом полученной информации из базы предшествующих исследований, а также помогут найти нужный дизайн, когда у отдельных пациентов отмечается необычная чувствительность или резистентность к лечению. На основе этих баз данных будут выбраны точные прогностические критерии, защищающие от погрешностей обычных измерений.

Еще одним важным направлением в исследованиях является разработка модели оценки ответа на лечение, сочетающей измерение/изменение размера опухоли и молекулярно-генетических маркеров таргетной терапии.

Со временем возможен переход на новые методы оценки заболевания: например, измерение объема опухоли, а не размера диаметров. Сейчас активно изучаются методы, основанные на изменении накопления специального контраста при МРТ, УЗИ, внедрение повышающих эффективность ПЭТ/КТ антител. Все это позволит снизить погрешность измерений при стандартной КТ в исследованиях, тем самым, повысить их точность.

Признание новых препаратов эффективными должно быть основано на изучении их свойств в отдельных группах больных, а не на подтверждении лишь факта изменения размера опухоли. Наступило время отбросить прежние установки по изучению эффективности препаратов и обратиться к более совершенным методам оценки противоопухолевого лечения.

Начало на стр. 1
(«Предложение Общества...»)

туру лекарственных препаратов (принадлежность к фармакологической группе). Таким образом, теперь будут учитываться только международные непатентованные названия или заменяющие их химические наименования (формулы), а указания на формы и дозировки выведены из этого списка. Федеральная антимонопольная служба намерена предотвратить ограничение конкуренции в этой сфере. Ранее под одной и той же формой могла быть зарегистрирована совершенно разная продукция или целая компания, что создавало неконкурентные условия на рынке.

Расчет цен на лекарства из перечня ЖНВЛП

С 1 января 2010 введено государственное регулирование цен на лекарства из перечня ЖНВЛП. Цена рассчитывается на базе двух методик: определения предельной цены производителя жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и определения предельных торговых надбавок.

Розничная цена состоит из суммы предельной зарегистрированной цены производителя, оптовой и розничной надбавок, которые варьируются в зависимости от региона.

Чтобы просчитать отпускную максимальную цену в аптеке, необходимо на сайте Минздрава соцразвития РФ <http://www.minzdravsoc.ru/medicine/> выбрать ваш регион, нажать кнопку «Рассчитать цены», после чего будет автоматически создан файл в формате xls с полным перечнем лекарств и их максимальной розничной ценой.

РАК ЛЕГКОГО

научно-практическая конференция

Организаторы:
Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов
Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан

8 декабря 2011 года

Конференц-зал Республиканского онкологического диспансера, г. Казань, ул.Сибирский тракт, д. 29

Председатели: проф. Хасанов Р.Ш. - проф. Имянитов Е.Н.
Координаторы: к.м.н. Носов Д.А. - Хасанова А.И

Мелкоклеточный рак легкого: стандарты лечения и перспективы.
В.В.Бредер, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Принципы хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).
К.К. Лактионов, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Предоперационная и адъювантная терапия НМРЛ: практическое значение.
докладчик обсуждается

Химиотерапия и лучевая терапия при местно-распространенном НМРЛ: тактика лечения.
Н.С.Бесова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Лекарственное лечение метастатического НМРЛ.
А.В.Снеговой, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Как индивидуализировать лечение НМРЛ. Взгляд молекулярного биолога.
Е.Н.Имянитов, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

Мезотелиома плевры: современные представления о роли хирургического и лекарственного лечения.
Ф.В. Моисеенко, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

Разбор клинических случаев

Регистрация открыта на сайте www.rosoncoweb.ru

САДЖИВ АГАРВАЛА И АЛЕКСАНДР ЭГГЕРМОНТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

На прошедшем в Москве в июле 2011 грандиозном по масштабам и составу участников Евразийском форуме по меланоме и опухолям кожи нам удалось взять интервью сразу у двух «звезд» современной онкологии, хорошо известных как в нашей стране, так и во всем мире – профессора Санджива Агарвалы и профессора Александра Эггермонта.



Санджив Агарвала, MD, - руководитель отдела химиотерапии и директор программы по иммунологии и меланоме в Онкологическом центре Св. Луки, Бетлехем, Пенсильвания, США, а также профессор медицины в Temple University School of Medicine, Филадельфия, США. Профессор Агарвала широко известен в своей стране и за ее пределами как эксперт по лечению меланомы, иммунотерапии, и лечению рака почки, а также как пионер разработки новых лекарственных средств для лечения этих болезней. Профессор Агарвала является ключевым участником меланомного комитета Восточной кооперированной онкологической группы (ECOG) и руководил проведением исследования E1697, крупнейшим к настоящему времени исследованием адъювантной терапии меланомы кожи. Он является инициатором и бессменным председателем Международного симпозиума по меланоме и другим злокачественным новообразованиям кожи, проводимым ежегодно в Нью-Йорке с 2004 г. Профессор Агарвала проявляет особый интерес и является экспертом в области иммунотерапии опухолей. Он является Главным исследователем нескольких клинических исследований, посвященных иммунотерапии и таргетной терапии меланомы кожи и других опухолей. У профессора Агарвалы более 75 публикаций и глав в книгах, посвященных меланоме и другим областям медицины. Он имеет широкое

признание в области Онкологии, Гематологии и внутренних болезней со стороны различных профессиональных и научных сообществ, включая Американскую ассоциацию по изучению рака (AACR), Американское общество клинических онкологов (ASCO), Европейское общество медицинских онкологов (ESMO). Профессор Агарвала является членом редколлегии журнала Journal of Clinical Oncology и в настоящее время является редактором секции меланомы журнала American Journal of Hematology/Oncology и ресурса HemOnc Today.

Профессор Агарвала, поделитесь, пожалуйста, с нами вашими впечатлениями о Евразийском форуме по меланоме и опухолям кожи

– Для меня большое удовольствие принять участие в Евразийском форуме по меланоме и опухолям кожи. Я уверен, что существует огромная потребность в проведении таких мероприятий, направленных на сотрудничество специалистов в странах Евразии. Похожие проблемы и похожие клинические проблемы лучше решать вместе. Я отметил очень высокий уровень устных докладов и очень интересные дискуссии после этих докладов. Очень надеюсь, что это мероприятие состоится и на следующий год.

Профессор Агарвала, вы эксперт в адъювантном лечении меланомы кожи и вы участвовали в одном из заседаний Российского экспертного совета по меланоме кожи, иначе говоря, принимали участие в разработке Российских рекомендаций по адъювантному лечению. Как вы знаете, в этих рекомендациях одобрены как высокие, так и низкие дозы интерферона для адъювантного лечения меланомы кожи, а максимальная длительность терапии составляет один год. Как вы полагаете, эти рекомендации актуальны на сегодняшний день с позиций современной науки?

– Да, я знаю, что низкодозный режим одобрен в России и ряде стран Европы, и я полагаю, что это нормально. Я думаю, что ваши рекомендации вполне современны, поскольку разрешают оба режима дозирования интерферона и ограничивают длительность терапии одним годом. Различие между нашими странами состоит в том, и я говорил об этом в своей лекции, что в США мы не используем низкодозный режим вообще. Таким образом, ваши рекомендации современны, но они другие.

Как Вы полагаете, как долго удастся интерферону сохранять свое место в лечении меланомы кожи? Ожидаете ли вы увеличение выживаемости у больных, получающих ипилимумаб в адъювантном режиме?

– Я полагаю, что интерферон будет применяться в адъювантном режиме еще достаточно долго, во всяком случае, до тех пор, пока какой-либо препарат не покажет свое преимущество перед ним. Сейчас невозможно предположить будет ли ипилимумаб лучше интерферона в адъювантном режиме. Я хочу напомнить, что только что закончено исследование, в котором изучают ипилимумаб в сравнении с плацебо. Так что первый этап – это убедиться в том, что ипилимумаб лучше, чем ничего. Но для меня более важное исследование – это сравнение ипилимумаба и интерферона между собой. Это исследование началось в США только несколько недель назад, и потребуются несколько лет, прежде чем оно завершится. Таким образом, пока мы не получим результатов этого исследования, мы не узнаем (есть ли преимущества у ипилимумаба перед интерфероном в адъювантном режиме – прим. ред.)

Есть ли у Вас какие-либо предположения о том, когда начнутся исследования ингибиторов B-Raf в адъювантном режиме?

– По моим данным в настоящее время разрабатывается несколько протоколов клинических исследований ингибиторов B-Raf в адъювантном режиме, но ни один из них пока не запущен. Мои личные опасения, связанные с применением ингибиторов B-Raf в адъювантном режиме заключаются в том, что эти препараты влияют на сигнальный путь Raf и блокируют его. Это приводит к нежелательным явлениям, таким как развитие плоскоклеточного рака, но кто знает, к чему еще это может приводить? И это у больных, которые не имеют метастазов меланомы. Но это мое личное мнение. Эти препараты очень эффективны у больных IV стадией меланомы и потому нужны клинические исследования (для адъювантного режима – прим. ред.). Я надеюсь, что эти исследования будут рандомизированными и в них будет группа интерферона.

Чтобы вы посоветовали назначать пациентам, у которых отсутствует мутация в гене B-Raf в странах, где ипилимумаб не зарегистрирован? Следует ли им назначать дакарбазин?

– Это очень хороший вопрос. Я надеюсь, что в странах, где ипилимумаб не зарегистрирован пациентам с диким типом B-Raf (отсутствием мутации) я бы смог рекомендовать участие в клинических исследованиях. Я надеюсь, что в каждой стране есть какие-то активные клинические исследования, в рамках которых такие больные смогут получать лечение. Я, конечно же, предложу дакарбазин в том случае, если у меня не будет других вариантов. Я полагаю, что лечение дакарбазином является паллиативной мерой, этот препарат не увеличивает выживаемость. Таким образом, если нет другого выхода – конечно же (можно предлагать дакарбазин – прим. ред.). Однако если у вас нет ипилимумаба, я бы рекомендовал участие в клинических исследованиях.

А пациенты, которые прогрессируют после лечения дакарбазином? Вы бы их лечили полихимиотерапией или наблюдали?

– Я бы искал для них клиническое исследование. Однако если их нет, в США, да и наверно во всем мире, во второй линии применяют паклитаксел в монорежиме или в комбинации с сорафенибом или карбоплатином. Однако, как Вы знаете, нет данных, подтверждающих, что эти комбинации работают.

Большое спасибо, профессор Агарвала, за то, что уделили нам время и ответили на вопросы.



Александр Эггермонт, MD, PhD, профессор, хирург-онколог, специалист в области иммунотерапии опухолей, лечении меланомы кожи и сарком. В настоящее время занимает пост генерального директора Онкологического центра им. Густава Русси, ранее был президентом EORTC (Европейской организации по изучению и лечению рака). Также профессор Эггермонт является почетным председателем Международного отдела онкологического центра Университета Роттердама и руководит кафедрой онкологии им. Джозефа Мейзина при Университете г. Лёвен в Бельгии. Профессор Эггермонт хорошо известный в мире специалист-онколог. Он занимается исследованиями в области иммунотерапии, лечения меланомы кожи и сарком, его фундаментальные исследования посвящены патофизиологии и иммунологии опухолей. Профессор Эггермонт в настоящее время является президентом Европейской академии онкологических наук, совсем недавно оставил пост президента Европейской противоопухолевой организации (ECCO), до этого также работал президентом Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC). Ранее профессор Эггермонт возглавлял меланомную группу EORTC, а в настоящее время руководит комитетом по разработке стратегии адъювантного лечения, а также является главным редактором журнала European Journal of

Cancer, членом редколлегии Journal of Clinical Oncology, в прошлом заместитель главного редактора журнала Clinical Cancer Research. Также профессор Эггермонт руководит проведением группой EORTC исследования 3 фазы адъювантной терапии меланомы кожи, участвует в проведении исследований разнообразных вакцин и новых лекарственных препаратов 1-2 фазы, координирует Европейскую программу по изолированной перфузии конечностей с TNF при саркомах мягких тканей конечностей. Кроме этого профессор Эггермонт занимает несколько других должностей и является автором или соавтором более 550 рецензируемых публикаций, глав в книгах и монографий.

Профессор Эггермонт, хирургические отступы 2 и 3 см для меланомы кожи являются современным стандартом хирургического лечения...

– Да, но никто не делает отступ 2 см на лице, на кистях ... Стандарт, что такое стандарт?

Да, но все эти данные были получены в исследованиях, в которых принимали участие больные «тонкой» меланомой, толщиной менее 4 мм. Что касается России, в нашей стране средняя толщина опухоли составила 5,6 мм. Как вы полагаете, эти отступы адекватны для меланомы с большей толщиной, или нам необходимы новые исследования с включением больных с большей толщиной опухоли (более 4 мм)?

– Нет, я не думаю что это необходимо. Я полагаю, что отступы в 1 см в большинстве случаев являются адекватными практически для всех типов меланомы в том случае, если удаление опухоли происходит радикально по данным гистологического заключения. Я полагаю, что меланомы с большей толщиной – это проблема «вертикального» роста, что и влияет на смертность. В исследованиях принимали участи больные с толщиной опухоли 1-4 мм и с толщиной опухоли более 2 мм (как вы знаете было 3 исследования). В одном сравнивали отступы 1 см против 3 см, в другом 2 против 4 см, а в третьем также 2 против 4 см. Также, как вы знаете, не было получено статистически значимых различий, как в отношении локальных рецидивов, так и в отношении общей выживаемости и выживаемости до появления отдаленных метастазов. Так что, по моему мнению, мы слишком много времени тратим на обсуждение отступов.

По данным исследования MDX010-20 добавление вакцины gp100 к ипилимумабу не улучшило результаты лечения (по сравнению с группой ипилимумаба и плацебо). Как вы полагаете, эти данные остановят дальнейшие исследования комбинаций ипилимумаба и вакцин?

– Нет, я не думаю, что эти результаты остановят дальнейшие исследования комбинации вакцин с ипилимумабом. Было более раннее исследование с вакциной GVAX у больных раком предстательной железы, в котором была высокая частота ответов на лечение в группе пациентов получавших ипилимумаб и GVAX. Однако у многих пациентов возникло повреждение гипофиза. Тем не менее, поскольку вакцина GVAX перестала производиться, данное исследование было прекращено раньше запланированного срока. На мой взгляд это отражение того факта, что не все вакцины одинаковы. Например, не стоит забывать, что вакцина CancerVax (ганглиозидная вакцина, GMK-вакцина) ухудшала течение болезни, она наносила вред пациентам! По сравнению с отсутствием всякого лечения! Это конечно говорит о том, что не все вакцины одинаковы. Я считаю, что вакцина OncoVax является отличным кандидатом для того, чтобы изучить ее в комбинации с ипилимумабом в ближайшем будущем. Я лично считаю, что OncoVax в настоящее время единственная вакцина, которую могут зарегистрировать для лечения меланомы и я не испытываю оптимизма по поводу вакцины Allovectin. Результаты исследования II фазы у вакцины Allovectin существенно слабее, чем у OncoVax. Я полагаю, что ипилимумаб и PD-1 будут теми двумя молекулами, которые спасут все направление по разработке вакцин.

Как вы полагаете, добавление вакцины gp100 к ипилимумабу могло ухудшить результаты лечения ипилимумабом? По представленным данным результаты были хуже в группе комбинированного лечения, однако статистически значимых различий не было получено.

– Я полагаю, что в целом эти результаты следует интерпретировать, как наличие очень небольшой статистически незначимой разницы. Это переводит нашу дискуссию к вопросу о том, насколько вообще адекватной группой сравнения является gp100. Видимо предполагалось, что во второй линии лечения вы можете сравнивать исследуемый препарат с чем угодно. Я полагаю, что это была неадекватная группа сравнения. Я полагаю, что более активное лечение может увеличить выживаемость без прогрессирования, по сравнению с тем, что показала вакцина gp100. Однако в отношении общей выживаемости в действительности нет разницы, что вы назначает во 2-й линии лечения. Я думаю, что вакцина gp100 была неадекватным препаратом сравнения, что различия в медиане общей выживаемости 6 и 10 месяцев конечно существует. Я полагаю, что эти результаты очень хороши для дальнейшего развития истории с ипилимумабом. Что еще следует отметить, так это то, что часто при назначении ипилимумаба в комбинации с дакарбазином, пациенты получают 1-2 введения ипилимумаба, но 3,4,5,6 введений дакарбазина, потому что многие пациенты очень рано прекращают лечение из-за аутоиммунного гепатита. Если сравнить с программой исследований тремелимумаба, то, по моему мнению, исследования с тремелимумабом провалились из-за того, что режим введения тремелимумаба подразумевал введения 1 раз в 3 мес., и многие пациенты не успевали получить даже второе введение препарата. В то время как при введении 4 доз ипилимумаба, скорее всего, можно будет увидеть хороший эффект. Этот эффект зависит от дозы ипилимумаба. Я полагаю, что исследование ипилимумаба в монорежиме против дакарбазина в монорежиме покажет еще большее преимущество, чем комбинация ипилимумаба с дакарбазином. Я, конечно, не могу знать заранее, но я так предполагаю. Тем не менее в целом ситуация с лекарственным лечением меланомы даже с учетом появления на горизонте ингибиторов B-Raf и ипилимумаба далека от радужной. Цены, которые установлены на эти препараты, абсолютно смешны. Они чрезмерно завышены для четырех введений. Я не уверен, что в Европе эти препараты будут использоваться в научных институтах, вряд ли мы осилим это. И меня в самом деле интересует насколько этично просить цену трех или четырех трансплантаций почки за четыре введения ипилимумаба. Вемурафениб, скорее всего, будет стоить примерно столько же, потому комбинированное лечение будет эквивалентно стоимости восьми трансплантаций почки! Я полагаю, что этим и кончится история этих препаратов, мы не сможем использовать их в таких условиях.

Как вы полагаете, государство может влиять на снижение цены таких лекарств?

– Думаю да. Правительство может просто решать будет ли этот препарата продаваться на рынке или нет. Пока не будет установлена приемлемая цена.

Спасибо большое, профессор Эггермонт, за Ваши ответы.

Авторы статьи: Самойленко Игорь Вячеславович, Петенко Наталия Николаевна, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
Москва, ВВЦ, 23.07.2011

Общество онкологов-химиотерапевтов представляет Программу совершенствования молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований в Российской Федерации



Персонализированная медицина, персонализация или индивидуализация терапии – эти термины хотя и не новы, но в настоящее время всё чаще и чаще звучат на онкологических съездах, конференциях и в лечебных учреждениях при обсуждении перспектив лечения злокачественных новообразований. Возобновление интереса к такому подходу связано, прежде всего, с успехами молекулярно-генетической диагностики, с развитием инструментальной базы и пониманием прикладного значения фундаментальных молекулярно-биологических исследований. Сделан большой шаг в понимании не только процессов канцерогенеза и прогрессии опухоли, но и в представлении о том, что, воздействуя на специфические опухолевые мишени, можно контролировать заболевание. Большая группа препаратов, применяющихся с этой целью, получила название таргетных.

Классическим примером эффективности персонализированной терапии является назначение антиэстрогенов при лечении рака молочной железы больным с положительным статусом эстрогеновых рецепторов.

Наиболее ярким и неизменно эффективным «долгожителем» среди лекарственных препаратов, которые применяются по этому показанию, является антиэстроген тамоксифен. По существу, это первый целевой препарат, который, по-прежнему, занимает лидирующую позицию при лечении рака молочной же-

лезы. Подтверждённая клиническая эффективность такой персонализированной терапии привела к тому, что в настоящее время определение эстрогеновых рецепторов в ткани рака молочной железы во всём мире является обязательной рутинной процедурой.

Одним из самых известных и ярких современных примеров является история применения gefitinib в терапии немелкоклеточного рака лёгкого [R. Costanzo, M.C. Piccirillo, C. Sandomenico et al. // J Biomed Biotechnol. 2011. 2011:815269. Epub 2011 May 23]. Gefitinib – ингибитор тирозинкиназного домена рецептора эпидермального

фактора роста (epidermal growth factor receptor) EGFR. Изначально, изучая общую популяцию больных немелкоклеточным раком лёгкого, чувствительность к препарату при лечении распространённых стадий заболевания была выявлена у некурящих пациентов и у азиатов, что дало стимул к поиску факторов, ответственных за клиническую

эффективность gefitinib. На основе молекулярно-генетических исследований удалось выяснить, что выраженный ответ на терапию этим ингибитором тирозинкиназы регистрируется только у больных с наличием в опухоли активирующей мутации гена EGFR. То, что gefitinib оказался эффективным у пациентов с мутацией гена рецептора эпидермального фактора роста EGFR, определило современную тактику персонализированного лечения распространённых стадий немелкоклеточного рака лёгкого – обязательная оценка статуса гена EGFR в опухоли и назначение препарата больным с активирующей мутацией.

Количество генетических нарушений, потенциально являющихся предсказывающими факторами, в опухолевых клетках велико. К ним относится мутация K-RAS (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) и EGFR, контролирующих пролиферацию клетки; мутации TP53 (tumor protein 53) – опухолевого супрессора, контролирующего клеточный цикл и апоптоз и PTEN (Phosphatase and tensin homolog), который также является опухолевым супрессором. Кроме того, выявлены и значительно менее известные, но уже достаточно изученные маркеры, контролирующие рост опухоли. На рис. 1 приведены 20 наиболее часто встречающихся мутаций в ткани немелкоклеточного рака лёгкого.

Кроме нарушений в структуре генов, в опухоли часто увеличена экспрессия различных белков. Это эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, рецепторы эпидермального фактора роста – EGFR и Her2; фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor) VEGF и др.

В рамках проекта будет открыт Информационный интернет-портал, который позволит легко найти любую информацию по молекулярно-генетической диагностике, выбрать Центр, а также оценить практическую значимость исследований. Информация появится на сайте www.rosoncweb.ru в декабре.

фактора роста (epidermal growth factor receptor) EGFR. Изначально, изучая общую популяцию больных немелкоклеточным раком лёгкого, чувствительность к препарату при лечении распространённых стадий заболевания была выявлена у некурящих пациентов и у азиатов, что дало стимул к поиску факторов, ответственных за клиническую

О чём это говорят эти наблюдения? О том, что, наряду с фундаментальными исследованиями молекулярно-биологических характеристик опухолей и созданием новых противоопухолевых целевых препаратов, очевидна острая необходимость в создании методов оценки молекулярных опухолевых маркеров, пригодных для клинической рутинной практики. Их исполь-

зование позволит выявить пациентов, реально чувствительных к планируемой терапии.

Такой подход развивается не только за рубежом, но и в России. Так, проект «Выявление соматических мутаций гена EGFR в крови пациентов с раком лёгкого для предсказания ответа на gefitinib и эрлотиниб» стал одним из восьми победителей конкурса научных работ в области химии, биологии и фармацевтики «Авангард знаний», который прошёл в рамках IV Всероссийского фестиваля науки 7 октября 2011 года и был организован биофармацевтической компанией АстраЗенека.

Важную роль в развитии диагностики играет Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов, которое в 2011 году начинает реализацию проекта под названием «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения».

В рамках программы планируется создание диагностических центров, обучение врачей-лаборантов диагностике в онкологии, а также проведение нескольких многоцентровых научных исследований для различных злокачественных новообразований.

Кроме того, будет организован единый информационный интернет-портал, посвящённый молекулярно-генетической диагностике в Российской Федерации, который позволит практикующим онкологам и сотрудникам лабораторий получать информацию о современных методах диагностики и возможностях их практического использования. В рамках проекта будут представлены сведения о Центрах, в которых реализуется программа, а также международные рекомендации по лечению в случае выявления определенных молекулярно-генетических изменений.

Одним из первых образовательных этапов программы Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов стало проведение практического семинара «Роль мутации гена EGFR и других нарушений в клинической практике – трёхдневный курс для российских биологов» с 20 – 22 октября 2011 года в Institut Universitari USP Dexeus в г. Барселоне. Институт Dexeus является ведущей частной клиникой Барселоны, специализирующейся в таких областях медицины, как акушерство и гинекология, хирургия, онкология, педиатрия и др. Одной из основных задач руководство клиники видит

в продвижение научно-исследовательского и образовательного направления. На сегодняшний день Institut Universitari USP Dexeus является одним из ведущих учреждений Испании не только в сфере оказания медицинских услуг, но и в сфере организации и проведения научных исследований, реализации образовательных программ.

Семинар проводится совместно с Центром поддержки и развития специалистов медицины и здравоохранения. В программе семинара состоялись лекции с целью ознакомить российских специалистов с достижениями научной деятельности клиники Dexeus и возможностью использования фундаментальных исследований при выборе тактики терапии злокачественных новообразований.

В рамках проекта Общества планируется организация доставки материала для изучения из лечебного учреждения по заявке врача-онколога в лабораторию, входящую в программу, анализ материала и доставка результата врачу. Все расходы возьмет на себя Общество онкологов-химиотерапевтов, которое в настоящее время привлекает спонсоров.

Более того, в рамках проекта планируется создание единого банка материала, а также регистра, которые можно будет использовать на следующих стадиях.

Итак, в проекте Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов по диагностике злокачественных новообразований поставлена сложная принципиальная задача – создание структуры, которая обеспечивает научную и инструментальную составляющие процесса определения молекулярно-биологических характеристик опухолей, которые позволяют персонализированно определить тактику лекарственного лечения. Конечная цель проекта – совершенствования молекулярно-генетической диагностики с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения в Российской Федерации. В ближайшее время подробная информация появится на веб-сайте Общества www.rosoncweb.ru.

Общество приглашает спонсоров принять участие в проекте.

Дудко Евгений Александрович, координатор Программы общества онкологов-химиотерапевтов «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в онкологии», program@russco.org

Препарат ИРЕССА (гефитиниб) одобрен для применения в первой линии терапии распространённого немелкоклеточного рака легкого у пациентов с наличием мутации гена EGFR на территории РФ

«АстраЗенека Россия» официально объявила о расширении существующих показаний для препарата ИРЕССА (гефитиниб) на территории Российской Федерации. 24 августа 2011 года Министерство Здравоохранения и Социального развития РФ одобрило данный препарат для лечения местно-распространённого или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в качестве первой линии терапии.

Рак легкого занимает одно из лидирующих мест по смертности среди онкологических заболеваний в России: по этому показателю он находится на первом месте у мужчин и на втором – у женщин. Ежегодно в нашей стране от рака легкого умирает около 51 тысячи человек, что составляет 20% всех умерших от злокачественных новообразований.

На сегодняшний день особую актуальность приобретает проблема совершенствования методов терапии рака лёгкого, разработка и внедрение во врачебную практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов, обладающих низкой токсичностью. При этом многообразие форм рака легкого (насчитывается до пяти гистологических типов) требует отдельного терапевтического подхода в каждой ситуации.

Механизм действия препарата ИРЕССА (гефитиниб) заключается в конкурентном подавлении тирозинкиназного рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), в результате чего блокируется внутриклеточная передача сигнала, обеспечивающая выживаемость и пролиферацию злокачественных клеток. В июне 2009 г. EMA (Европейское агентство по

лекарственным средствам) разрешило использовать gefitinib у взрослых пациентов местнораспространённым или метастатическим НМРЛ с активирующими мутациями гена EGFR в первой линии на территории Европы.

В Российской Федерации до получения регистрации нового показания препарат ИРЕССА (гефитиниб) был одобрен только для лечения местно-распространённого или метастатического немелкоклеточного рака легкого, рефрактерного к режимам химиотерапии, содержащим производные платины.

С регистрацией нового показания для применения ИРЕССЫ на территории РФ врачи-онкологи получают дополнительные возможности для обеспечения пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого эффективной, хорошо переносимой, таргетной терапией не только в случае прогрессирования на фоне ранее проведенной химиотерапии, но и в качестве инициальной терапии для первичных больных с наличием мутации гена EGFR.

Новое показание, позволяющее использовать препарат ИРЕССА более широко, было зарегистрировано на основании ре-

зультатов исследования IPASS (IRESSA™ Pan Asia Study), согласно которым ИРЕССА (гефитиниб) в качестве терапии первой линии у пациентов с положительным статусом мутации гена EGFR продемонстрировала значительные преимущества по показателям выживаемости без прогрессирования и объективного ответа по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел. Таким образом, исследование IPASS показало, что ИРЕССА (гефитиниб) — превосходит по эффективности схему карбоплатин + паклитаксел в качестве терапии первой линии у больных распространённым НМРЛ с мутациями гена EGFR.

Алексей Степанов, Медицинский директор «АстраЗенека Россия»: «Расширение показаний для препарата Gefitinib (Иресса) – исторически значимое событие в терапии немелкоклеточного рака легкого. Gefitinib (Иресса) – один из немногих препаратов, создание которых явилось основанием для формирования концепции индивидуализации противоопухолевой терапии. Благодаря регистрации нового показания у российских онкологов появляются дополнительные возможности для высокоэффективной терапии, позволя-

ющей улучшить продолжительность и качество жизни пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого».

Об определении мутации EGFR

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой белок на поверхности клеток, с которым связываются определенные лиганды, например, эпидермальный фактор роста (EGF). Когда EGF соединяется с EGFR, он активирует фермент - тирозинкиназу, запуская цепь внутриклеточных реакций, обеспечивающих рост и деление клеток. В гене EGFR могут возникать мутации, приводящие к постоянной активации EGFR, что в свою очередь вызывает перманентную активацию тирозинкиназы, и как следствие гиперпролиферацию клеток.

НМРЛ является самой часто встречающейся формой рака легкого; данный диагноз ставится в 85% случаев. Мутация гена EGFR определяется приблизительно у 10-15% пациентов с диагнозом НМРЛ в Европе и у 30-35% в Азии. Наличие мутации гена EGFR у больных НМРЛ определяется в ходе проводимых в рамках диагностических мероприятий молекулярных исследований. В настоящее время разработан и применяется целый ряд методик для проведения данного лабораторного теста.

О компании «АстраЗенека»

AstraZeneca является международной инновационной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, развитие и коммерческое использование рецептурных препаратов. Ежегодные инвестиции компании в R&D составляют

более 4 млрд. долларов. Компания является лидером в таких терапевтических областях как кардиология, пульмонология, онкология, неврология и психиатрия, гастроэнтерология и др. Общепризнанный оборот AstraZeneca в 2010 году составил \$33.26 млрд.

Дополнительная информация: www.astrazeneca.com, www.astrazeneca.ru

ПРОГРАММА ОБЩЕСТВА
ОНКОЛОГОВ-
ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

**ЛЮБОЙ ОНКОЛОГ
СМОЖЕТ
БЕСПЛАТНО
ОПРЕДЕЛИТЬ
МУТАЦИЮ В ГЕНАХ
EGFR И KRAS,
начиная с января 2012.**

Подробности на сайте
www.rosoncweb.ru

Стандарты химиотерапии у больных гормон-рефрактерным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев^{1,2}, А.С. Калпинский^{1,2}, А.Н. Андрианов¹
¹ - Московский Научно-Исследовательский Онкологический Институт им П.А. Герцена,
² - Кафедра урологии с курсом онкоурологии, Факультета Повышения Квалификации Медицинских Работников Российского Университета Дружбы Народов

При наступлении гормонорефрактерности у больных с метастатическим раком предстательной железы, показано назначение доцетаксела в качестве первой линии химиотерапии. До последнего времени не существовало препаратов, достоверно улучшающих показатели выживаемости больных гормон-рефрактерным раком предстательной железы (ГРПЖ), резистентных к стандартной химиотерапии первой линии доцетакселом. Лечение этих больных ограничивалось лишь проведением симптоматической и поддерживающей терапии, направленной на улучшение качества жизни. Результаты недавно опубликованных клинических исследований, посвященных изучению эффективности кабазитаксела как препарата второй линии химиотерапии ГРПЖ показали возможности достоверного увеличения выживаемости пациентов. В исследовании TROPIC медиана общей выживаемости в группе кабазитаксела составила 15,1 месяцев и 12,7 месяцев в группе митоксантрона (p<0.0001). У больных, получавших кабазитаксел, по сравнению с митоксантроном, наблюдали снижение риска общей смертности на 30% (p<0.0001). Химиотерапия кабазитакселом является в настоящее время стандартом лечения больных ГРПЖ после применения доцетаксела.

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) возрастает год от года. В США РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и является одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний у мужчин [1]. В 2009 году в России зарегистрировали 25215 новых случаев РПЖ, при этом смертность от РПЖ достигла 9971 мужчин. В России прирост заболеваемости РПЖ в период с 1999 по 2009 года составил 153,27%. Показатели заболеваемости РПЖ в 2009 году составили 29,35 на 100 000 мужского населения, а смертности – 11,37 на 100 000. [2]

В 1941 году, Hugging и Hodges впервые изучили эффект хирургической кастрации и применения эстрогенов у пациентов с метастатическим РПЖ [3]. С тех пор и до настоящего времени основным вариантом лечения метастатического РПЖ является гормональная терапия [4]. Согласно рекомендациям европейской ассоциации урологов (ЕАУ) гормональная терапия является терапией первой линии метастатического РПЖ [5]. Несмотря на удивительный первичный ответ на гормональную терапию, проявляющийся снижением сывороточного уровня простат-специфического антигена (ПСА), у большинства пациентов, несмотря на кастрационный уровень тестостерона, в среднем в течение 18-24 месяцев отмечается прогрессирование заболевания [6]. Данное клиническое состояние описано, как гормон-рефрактерный рак предстательной железы (ГРПЖ), который характеризуется значительно худшим прогнозом в отношении выживаемости больных [7,8,9]. В связи с этим лечение ГРПЖ является значимой клинической проблемой.

В 2004 году в двух рандомизированных клинических исследованиях TAX 327 [10] и Southwest Oncology Group (SWOG) 99-16 [11] впервые продемонстрировано улучшение общей выживаемости у больных ГРПЖ при применении препарата из группы таксанов доцетаксела по сравнению с препаратом митоксантрон.

В исследовании TAX 327 медиана общей выживаемости в группе больных, принимавших доцетаксел, была достоверно выше (18,9 мес), чем в группе митоксантрона (16,5 мес) (p=0.009). У пациентов из группы доцетаксела также зарегистрирован лучший ответ на лечение в сравнении с митоксантроном, проявляющийся снижением уровня ПСА ≥50% (45% против 32%; p<0.001), снижением болевого синдрома (35% против 22%; p=0.01) и улучшением качества жизни (22% против 13%; p=0.009) [10].

В исследовании SWOG 99-16 больных метастатическим ГРПЖ рандомизировали в две группы лечения: доцетаксел с эстрамустином и митоксантрон с преднизолоном. Прием доцетаксела с эстрамустином приводил к значительному увеличению медианы общей выживаемости (17.5 месяцев против 15.6 месяцев; p=0.02), медианы времени до прогрессирования (6.3 месяца против 3.2 месяца; p<0.001) и более частому снижению уровня ПСА

≥50% (50% против 27%; p<0.001) [11].

На основании полученных данных терапия доцетакселом с преднизолоном для больных метастатическим ГРПЖ была одобрена управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США в мае 2005 года и в настоящее время является стандартной схемой лечения метастатического ГРПЖ. [22-24].

Согласно представленным обновленным данным исследования TAX 327 после расширенного периода наблюдения медиана общей выживаемости в группе больных, получавших доцетаксел каждые 3 недели, оказалась достоверно выше, чем в группе митоксантрона и составила 19,2 месяцев против 16,3 месяцев (p=0.004). Больные, прожившие более 3-х лет, преваляировали в группе доцетаксела по сравнению с группой митоксантрона (18.6% против 13.5%) [25].

В связи с тем, что до последнего времени не существовало препаратов, достоверно улучшающих общую выживаемость больных ГРПЖ, резистентных к доцетакселу, их лечение ограничивалось палиативной терапией, направленной на улучшение качества жизни [12]. В июне 2010 года в США FDA был одобрен новый препарат второй линии химиотерапии ГРПЖ – кабазитаксел [13].

Кабазитаксел относится к классу таксанов и является диметилокси-производным доцетаксела (рисунок №1 - см. ниже). Таксаны являются антимитотическими препаратами, действие которых связано с их способностью связываться с микротрубочками, что нарушает их движение и приводит к митотическому блоку и апоптозу клетки [14,15]. В доклинических исследованиях с использованием ксенотрансплантата опухолевых клеток человека у мышей, была доказана активность кабазитаксела как при доцетаксел-чувствительных опухолях, так и при опухолях, резистентных к химиотерапии доцетакселом [16]. Активность доцетаксела ограничена его высоким сродством к гликопротеину Р, снижающему внутриклеточную концентрацию данного препарата [14]. Установлено, что гликопротеин Р является одним из факторов резистентности к таксанам [17,18]. Эффективность кабазитаксела при доцетаксел-резистентных опухолях РПЖ связана с заменой двух гидроксигрупп на метоксигруппы, что привело к отсутствию сродства к гликопротеину Р. Наличие двух метоксигрупп так же способствует проникновению препарата через гемато-энцефалический барьер, однако клинические эффекты данного свойства пока не изучены [14,15].

В клинических исследованиях первой фазы Кабазитаксел применяли у 25 пациентов с распространенными солидными опухолями. Препарат вводили внутривенно в дозах 10 мг/м² (3 больных), 15 мг/м² (6 больных), 20 мг/м² (9 больных) и 25 мг/м² (7 больных). Эскалацию дозы проводили с учетом дозолимитирующей токсичности на каждом уровне, обеспечивая оптимальную фармакокинетику препарата. Макси-

мально переносимой дозой считали дозу, при которой как минимум у двух пациентов возникали токсические эффекты на первом курсе лечения. Противоопухолевая активность Кабазитаксела зарегистрирована у двух больных метастатическим ГРПЖ, резистентным к гормональной терапии агонистами ЛПРГ, антиандрогенами и химиотерапии доцетакселом. У больных отмечен частичный ответ в виде снижения уровня ПСА и уменьшения размеров измеряемых очагов, а также улучшение качества жизни. К основным зарегистрированным побочным эффектам всех степеней относили нейтропению, развившуюся при дозе 25 мг/м² у трех больных. У одного из них зарегистрировали фебрильную нейтропению, у других – длительную (>5 дней) нейтропению 4 степени. К негематологическим побочным эффектам умеренной выраженности относили диарею, тошноту, рвоту, слабость и нейротоксичность. [19].

Клинических исследований II фазы по оценке эффективности применения кабазитаксела у больных метастатическим ГРПЖ не проводили. Для подборки оптимальных дозировок провели исследование II фазы у больных раком молочной железы (РМЖ). В клиническое исследование II фазы по изучению кабазитаксела включили 71 больную РМЖ. Эффективность кабазитаксела изучали у больных таксан-резистентным метастатическим РМЖ. Больным каждые три недели вводили внутривенно 20 мг/м² кабазитаксела, при отсутствии токсичности со второго курса, дозу увеличивали до 25 мг/м². При медиане времени наблюдения 20 месяцев, медиана общей выживаемости составила 12,3 месяца. Объективный ответ зарегистрировали у 14% больных, у 30% пациентов отмечена стабилизация процесса в течение трех и более месяцев. Наиболее частыми побочными эффектами 3-4 степени тяжести были: нейтропения (73%) и лейкопения (55%). Негематологические побочные эффекты 3-4 степени встречали не чаще, чем в 5% наблюдений. В исследовании зарегистрировали 2 смерти на фоне лечения, одна из которых была связана с изучаемым препаратом [20].

После получения обнадеживающих результатов в исследованиях I-II фазы, безопасность и эффективность кабазитаксела изучали у мужчин с метастатическим ГРПЖ, получавших ранее терапию доцетакселом, в открытом рандомизированном мультицентровом исследовании III фазы TROPIC [21]. С января 2007 года по октябрь 2008 года в 146 центрах в исследование включили 755 мужчин, больных метастатическим ГРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания во время (30%) и <3 месяцев (42%) после терапии доцетакселом. К основным критериям включения относили: возраст ≥18 лет, статус по шкале ECOG 0-2, рост ПСА и наличие измеряемых очагов для оценки по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), а также наличие в анамнезе гормональной терапии агонистами ЛПРГ, либо хирургической орхиэк-

томия. Допускали продолжение терапии бисфосфонатами, при условии, что в течение 3 месяцев доза оставалась стабильной. После стратификации по соматическому статусу по шкале ECOG, отсутствию или наличию измеряемых очагов, пациентов рандомизировали на две сопоставимые группы. 378 больных получили кабазитаксел в дозе 25 мг/м², и 377 - митоксантрон в дозе 12 мг/м². Препараты вводили внутривенно каждые 3 недели. Максимально допустимое количество введений составило 10 циклов. Все пациенты дополнительно получали преднизон 5 мг дважды в сутки, перорально. Больные были сопоставимы по возрасту: в группе кабазитаксела медиана возраста составила 67 лет, в группе митоксантрона - 68 лет. Более 18,5% больных были старше 75 лет.

Основной целью исследования была сравнительная оценка общей выживаемости, а главной вторичной целью – изучение выживаемости без прогрессирования. К другим вторичным целям относили определение частоты снижения уровня ПСА ≥50%, прогрессирования по уровню ПСА (увеличение ≥25% от надира), частоты объективных ответов (у пациентов с измеряемыми очагами по шкале RECIST), оценку степени снижения болевого синдрома (снижение ≥2 пунктов от начального уровня по шкале Present Pain Intensity) и времени до радиологического прогрессирования заболевания [21].

Медиана периода наблюдения в исследовании TROPIC была 12,8 месяцев. Медиана общей выживаемости в группе кабазитаксела составила 15,1 месяцев (95% Доверительный интервал [ДИ]: 14,1-16,3 месяцев) и 12,7 месяцев (95% ДИ: 11,6-13,7 месяцев) в группе митоксантрона. Риск общей смертности у мужчин, получавших кабазитаксел, был на 30% меньше, чем у мужчин, получавших митоксантрон (отношение рисков [ОР] 0,70; 95% ДИ: 0,59-0,83, p<0.0001). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе кабазитаксела составила 2,8 месяцев (95% ДИ: 2,4-3,0) и 1,4 месяца (95% ДИ: 1,4-1,7) в группе митоксантрона (ОР - 0,74; 0,64-0,86, p<0.0001). Объективный ответ по уровню ПСА составил 39,2% и 17,8% (p=0,002), а медиана времени до биохимического прогрессирования - 6,1 и 3,1 месяцев в группе кабазитаксела и митоксантрона, соответственно. Однако уровень снижения болевого синдрома не различался между группами и составил 9,2 (95% ДИ: 4,9-13,5) у мужчин, получавших кабазитаксел

и 7,7% (95% ДИ: 3,7-11,8) у получавших митоксантрон [21]. Медиана количества полученных циклов лечения для группы кабазитаксела и митоксантрона была 6 курсов и 4 курса, соответственно. Основной причиной для прекращения терапии в обеих группах было прогрессирование заболевания (Таблица №1).

В данном клиническом исследовании также, как и в исследованиях I и II фазы, наиболее часто встречающимся побочным эффектом была нейтропения. Нейтропению 3-4 степени регистрировали у 82% больных в группе кабазитаксела и у 58% в группе митоксантрона, фебрильную нейтропению наблюдали у 8% и 1% мужчин, соответственно. К наиболее часто встречающимся негематологическим осложнениям относили диарею (47%), усталость (37%) и астению (Таблица №2) [15, 21].

Заключение

В настоящее время доцетаксел является стандартом химиотерапии первой линии. Кабазитаксел является единственным цистостатиком, который зарегистрирован в качестве препарата для второй линии химиотерапии метастатического ГРПЖ, резистентного к доцетакселу. Кабазитаксел - первый препарат, показавший улучшение общей выживаемости у данной тяжелой когорты больных. По данным исследования TROPIC медиана общей выживаемости в группе больных, принимавших кабазитаксел, была на 2,4 месяца более продолжительной по сравнению с выживаемостью пациентов, получавших митоксантрон. В связи с высокой частотой встречаемости нейтропении 3-4 степени, необходимо проведения тщательного мониторинга пациентов в процессе лечения и использование мер профилактики развития данного состояния.

Список литературы:

1. Siegel R, Ward E., Brawley O., et al. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-236.
2. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году. Заболеваемость и смертность. Москва, 2011
3. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I: the effect of castration, of estrogen and

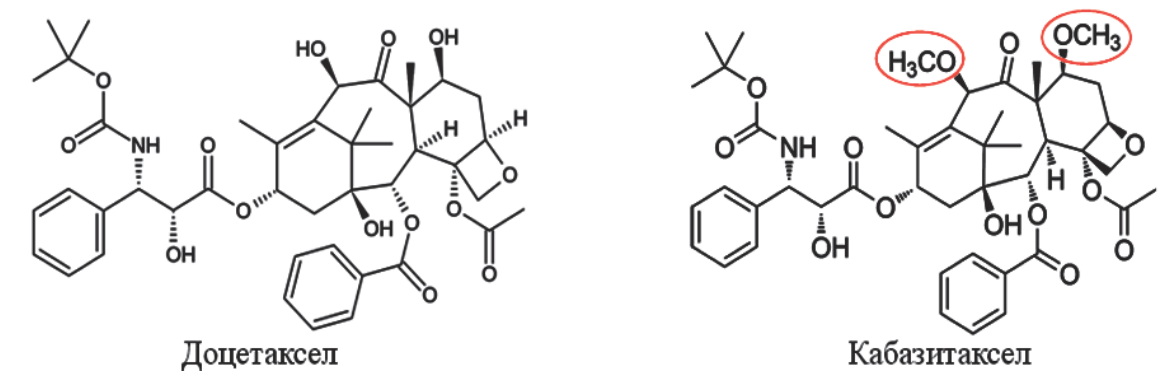
Таблица №1: Частота объективных ответов в исследовании TROPIC [15,21].

	Кабазитаксел	Митоксантрон	Р
Медиана общей выживаемости, мес	15,1	12,7	0,0001
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	2,8	1,4	0,0001
Объективный опухолевый ответ, %	14,4	4,4	0,0005
Снижение уровня ПСА, %	39,2	17,8	0,0002
Снижения болевого синдрома, %	9,2	7,7	0,63

Таблица №2: Наиболее частые побочные эффекты в исследовании TROPIC [15,21].

Побочные эффекты	Кабазитаксел (n=371)		Митоксантрон (n=371)	
	III-IV степени тяжести	Все степени тяжести	III-IV степени тяжести	Все степени тяжести
Нейтропения	82%	94%	58%	88%
Диарея	6%	47%	<1%	11%
Усталость	5%	37%	3%	27%
Боли в спине	4%	16%	3%	12%
Тошнота	2%	34%	<1%	23%
Рвота	2%	23%	0%	10%
Гематурия	2%	17%	1%	4%
Абдоминальные боли	2%	12%	0%	4%
Периферические нейропатии	1%	14%	1%	3%

Рисунок №1: Химическая структура доцетаксела и кабазитаксела: замена двух оксигрупп метоксигруппами (отмечены) обуславливает отсутствие сродства кабазитаксела к гликопротеину Р, одному из факторов опухолевой резистентности к таксанам.



Не пора ли включать пациентов с опухолями головного мозга в клинические исследования I фазы?

Традиционно в большинство клинических исследований I фазы по изучению новых препаратов в онкологии не включали пациентов с первичными опухолями головного мозга. Несмотря на то, что исследования I фазы спланированы для оценки оптимального дозового режима, данные по эффективности все в большей степени начинают использоваться для выявления активности препарата при некоторых опухолях. Исключение пациентов с первичными опухолями головного мозга из исследований I фазы является существенным препятствием для выявления препаратов, которые могли бы быть активны в отношении этих опухолей. По нашему мнению, в эпоху таргетной терапии причины для исключения этих пациентов давно не актуальны. Наступило время пересмотреть данный подход и включать пациентов с опухолями головного мозга в исследования I фазы.

Существует несколько причин для исключения пациентов с опухолями головного мозга из исследований I фазы. Во-первых, пациенты с опухолями головного мозга исторически получали лечение антиэпилептическими препаратами, индуцирующими цитохром P450 (EIAED), такими как, фенитоин и карбамазепин, которые потенциально увеличивают печеночный метаболизм исследуемого препарата. В результате, для пациентов с опухолями головного мозга, получающих EIAED, требовалось проведение дополнительного исследования I фазы при этом дозе препарата, необходимая для достижения того же эффекта, что и у пациентов, не получающих EIAED, была в два-три раза выше. Во-вторых, пациенты с опухолями головного мозга находятся в плохом состоянии с короткой ожидаемой продолжительностью жизни, что может усугубить потенциальные побочные эффекты препарата. Кроме того, маловероятно, что пациенты смогут оставаться в стабильном состоянии длительно для оценки токсичности в течение необходимого времени. В-третьих, считается, что пациенты с опухолями головного мозга подвержены более высокому риску кровоизлияния, что является серьезным нежелательным явлением. В-четвертых, неврологические симптомы, вызванные опухолью, трудно дифференцировать от неврологической токсичности, вызванной препаратом. В-пятых, неясно, проникают ли многие препараты через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). И, наконец, негласная причина - химиотерапевтам некомфортно работать с пациентами, страдающими первичными опухолями мозга, которых обычно лечит нейроонколог.

Однако большинство вышеперечисленных причин для исключения пациентов с опухолями головного мозга из исследований I фазы уже не актуально. Мало кто из пациентов с опухолями головного мозга получает сейчас традиционные EIAED. Профилактическое лечение антиэпилептическими препара-

тами не рекомендовано и большинство пациентов, нуждающихся в антиэпилептической терапии, получают препараты, не влияющие на цитохром P450, такие как - левитирацетам, прегабалин, ламотриджин, топирамат и лакозамид. В настоящее время в исследования с опу-

полнительных исследований I фазы для пациентов с опухолями головного мозга; максимальная переносимая доза, определенная в исследовании I фазы для диссеминированных пациентов, является таковой и для пациентов с опухолями головного мозга. Частым аргументом про-



Общество онкологов-химиотерапевтов уделяет большое внимание вопросу лечения опухолей головного мозга, а также изучению новых препаратов у пациентов данной группы. В частности, 28 октября 2011 г. в Самаре успешно состоялся межрегиональный семинар общества «Как лечить опухоли головного мозга». Онкологи и нейрохирурги из различных городов обсуждали вопросы диагностики и лечения первичных и вторичных опухолей головного мозга в различных регионах РФ. Профессор М.В. Копп, заведующий отделением химиотерапии №1 Самарского областного онкологического диспансера (СОКОД), член правления Общества онкологов-химиотерапевтов, обозначил проблему и задачи сообщества для ее решения. На семинаре выступили ведущие специалисты Приволжского региона, а также Москвы - Г.Н. Алексеев (главный внештатный специалист по нейрохирургии Самарской области), Л.А. Данилова (заведующая отделением химиотерапии Ульяновского онкологического диспансера, председатель Ульяновского отделения Общества онкологов-химиотерапевтов), Б.А. Елизаров (заведующий отделением нейрохирургии СОКОД), И.А. Королева (заведующая отделением химиотерапии №2 СОКОД), А.В. Панкратов (заведующий отделением лучевой терапии СОКОД), А.В. Смолин (сотрудник Радиологического центра Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко), О.В. Югина (заведующая патологоанатомическим отделением СОКОД).

холиями головного мозга не включаются пациенты, получающие EIAED, если исследуемый препарат метаболизируется через систему цитохромов P450, однако это не влияет на скорость набора. Больше нет необходимости в проведении до-

тив включения пациентов с опухолями головного мозга в исследования I фазы является необходимость в применении кортикостероидов, однако эффект кортикостероидов на воздействие препарата минимален.

Состояние пациентов с опухолями головного мозга обычно не хуже, чем у пациентов с диссеминированным раком. Пациенты с опухолями головного мозга чаще более молодого возраста (медиана возраста пациентов в исследованиях с глиобластомой составляет 55 лет) и у них меньше сопутствующих заболеваний. Чаще всего предшествующее лечение этих пациентов включает небольшое число линий системной терапии, у них нет системных метастазов, хорошая функция внутренних органов, зачастую даже лучше, чем у пациентов с системным заболеванием, которых включают в исследование I фазы. У пациентов с рецидивом глиобластомы при удовлетворительном общем состоянии ожидаемая продолжительность жизни обычно составляет от 4 до 7 мес., что сопоставимо или выше, чем при других солидных опухолях после исчерпания всех стандартных методов лечения. Большинство пациентов с глиобластомой в состоянии оставаться в исследовании достаточно долго для адекватной оценки токсичности исследуемого препарата.

По данным большого количества исследований, проведенных исключительно у пациентов с опухолями головного мозга, повышенный риск кровоизлияний в ЦНС не подтвержден, даже в исследованиях, где изучался бевацизумаб и другие антиангиогенные препараты; в этих исследованиях риск кровоизлияний был низок. Отличие неврологической токсичности препарата от воздействия опухоли сопоставимо с отличием токсичности препарата на остальные органы от воздействия системных метастазов. На самом деле дифференцировка неврологических симптомов, обусловленных опухолью, от неврологической токсичности довольно очевидна и редко вызывает затруднения.

Способность препарата проникать через ГЭБ действительно вызывает вопросы. Несмотря на то, что в центральных отделах большинство первичных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности ГЭБ зачастую нарушен, способность препарата проникать в периферические отделы опухоли, где ГЭБ относительно интактен также важно для достижения терапевтического эффекта. Структура препарата, молекулярная масса, липофильность, потенциальное влияние внутриклеточных помп, выводящих препарат из опухолевой клетки, и доклинические исследования по биораспределению могут дать некоторые сведения по проницаемости ГЭБ для исследуемого препарата. Если есть данные о проникновении препарата через ГЭБ, нет причин исключать пациентов с первичными опухолями головного мозга из клинических исследований I фазы. В тоже время, если согласно доклиническим данным проникновение препарата через ГЭБ ограничено, целесообразно не включать пациентов с опухолями головного мозга в исследование I фазы. Однако этот вопрос сложен. Препараты, воздействующие на строму

или сосуды опухоли, для достижения терапевтического эффекта, возможно, не нуждаются в пересечении ГЭБ. Кроме того, например, такие крупные антитела как ритуксимаб при первичной лимфоме ЦНС и бевацизумаб при глиобластоме оказались эффективны, несмотря на опасения, что они не смогут проникнуть через ГЭБ.

В эру таргетных препаратов мы надеемся включать пациентов со всеми типами опухолей в исследования I фазы на основании наличия подходящей молекулярной мишени, а не исключать пациентов с первичными опухолями головного мозга. Например, из-за активации сигнального пути фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3 киназы) у большинства пациентов с глиобластомой (у 15% выявляется мутация PIK3CA или PIK3R1 и в 40% до 50% случаев отмечена потеря или мутация гена фосфатазы и гомолога тензина на хромосоме 10), целесообразно включать таких пациентов в исследования с ингибиторами PI3, если эти препараты в достаточной степени проникают через ГЭБ. Исключение пациентов с опухолями головного мозга может замедлить наш поиск более эффективных препаратов, а ведь для этих пациентов доступно так мало эффективных лечебных опций. Возможность выявления чувствительной к лечению опухоли может быть потеряна. Темозоломид является одним из немногих препаратов, который одобрен для лечения глиомы высокой степени злокачественности. Именно включение пациентов с опухолями головного мозга в исследования I фазы определило судьбу этого важного препарата. Активность препарата была отмечена у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и поэтому он был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения рецидивирующей или впервые выявленной анапластической глиомы. Маловероятно, что активность этого препарата в отношении опухолей головного мозга была бы выявлена, если он проходил исследование по стандартному сценарию - только при опухолях с локализацией вне ЦНС.

Включение пациентов с первичными опухолями головного мозга в клинические исследования I фазы может усложнить проведение этих исследований, учитывая, что критерии оценки эффекта для солидных опухолей и первичных опухолей мозга отличаются. Однако дополнительные сложности невелики. С недавнего времени химиотерапевты, проводящие исследования I фазы, и нейроонкологи в некоторых центрах начали работать вместе по включению пациентов с опухолями головного мозга в протоколы при наличии рационального научного обоснования. Однако, к сожалению, в большинстве центров этого не происходит. Включение пациентов с первичными опухолями головного мозга в большинство клинических исследований I фазы необходимо пациентам и выгодно фармакологическим компаниям.



В первом полугодии 2011 г. Минздравсоцразвития выдало 200 разрешений на проведение клинических исследований. Это на 35,9% меньше, чем выдал Росздравнадзор в I полугодии 2010 г. По числу выданных разрешений международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) в I полугодии 2011 г. вышли на уровень 2010 г. - было одобрено 163 международных исследования. За отчетный период было зафиксировано падение числа локальных исследований иностранных спонсоров - на 43,8% для исследований эффективности и безопасности и на 33,3% для исследований биоэквивалентности. Однако наиболее значительное падение показал сектор локальных исследований россий-

РЫНОК КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ в первом полугодии 2011 г.

Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) выпустила Информационно-аналитический бюллетень №1, где подвела итоги I полугодия 2011 г. на рынке клинических исследований.

ских спонсоров: по сравнению с аналогичным периодом 2010 г. в I полугодии 2011 г. было разрешено на 78,4% меньше исследований эффективности и безопасности и на 84,4% меньше исследований биоэквивалентности. Реализация закона «Об обращении ЛС», таким образом, особенно сильно ударила по инновационной активности именно российских компаний, что явно противоречит правительственному курсу на импортозамещение в фармацевтике.

Обвал исследований, проводимых российскими компаниями, скорее всего, так или иначе связан с изменениями в системе регистрации. Закон «Об обращении ЛС» встроил локальные исследования эффективности и безопасности

в процесс регистрации. Практический механизм проведения этих исследований вне рамок регистрации отсутствует. Резко отрицательная динамика исследований биоэквивалентности обусловлена, скорее всего, отсутствием утвержденных требований к этим исследованиям и ужесточением требований к регистрации дженериков в новой системе. Для их регистрации уже бывает недостаточно ссылок на данные доклинических исследований оригинальных препаратов - нужно представить собственные результаты. Получается, что часть генерических производителей еще не дошла до доклинического этапа.

Как представляется, выход ММКИ на докризисный уровень связан с тем, что новая система, которая в первые 2,5 месяца после 1 сентября фактически не работала (первое разрешение на исследование было выдано только 12 ноября 2010 г.), к началу 2011 г. худо-бедно заработала. Однако ММКИ, как и остальные виды исследований, переживали в I полугодии далеко не лучшие времена. Получение разрешения на исследование далеко не всегда означало возможность его начать. Многим компаниям приходилось откладывать реальный старт исследований из-за остановки ввоза зарегистрированных препаратов и от-

сутствия новых правил страхования. Эти проблемы были решены только к концу I полугодия 2011 г. Столь длительная вынужденная остановка процесса по большому количеству планируемых исследований не могла не сказаться на наборе пациентов.

Однако на этом проблемы переходного периода для рынка клинических

Сегодня самой острой проблемой является аккредитация медицинских организаций на право проведения клинических исследований.

исследований не закончились. На сегодня самой острой проблемой является аккредитация медицинских организаций на право проведения клинических исследований. К началу августа аккредитовано только 190 клиник, тогда как для нормального функционирования рынка требуется порядка 500-600. Что будет с текущими исследованиями в тех медицинских организациях, которые не

успели аккредитоваться до 1 сентября, непонятно. Если Минздравсоцразвития не примет экстренных мер по исправлению ситуации, в сентябре рынок клинических исследований ждет очередной кризис.

В новой системе обострилась и всегда актуальная проблема сроков выдачи разрешений. Минздравсоцразвития декларирует, что фиксация сроков по всем процедурам позволит повысить скорость работы разрешительной системы. Действительно, скорость работы Росздравнадзора оставалась желать лучшего. С 2005 по 2010 гг. суммарный срок получения разрешения на исследование и разрешения на ввоз/вывоз колебался от 81,2 до 122,6 дней, что далеко от показателей на развитых рынках. Однако Минздравсоцразвития работает еще медленнее Росздравнадзора. В первом полугодии 2011 г. суммарный срок получения разрешения на проведение исследования и на ввоз/вывоз достиг максимума за всю историю мониторинга работы разрешительной системы - 160 дней. Это на 30,5% больше худшего показателя, зафиксированного при Росздравнадзоре в 2007 г. (122,6 дней). По данным АОКИ, ни одно разрешение на проведение исследования за указанный период Минздравсоцразвития не выдало вовремя.

Результаты совместного конкурса Общества Онкологов-Химиотерапевтов и компании «Сотекс»

Эральфон®

эпозтин альфа

Эра новой жизни!

**ТОЧНОСТЬ В ПОДБОРЕ ДОЗИРОВКИ -
МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ!**

Регистрационный номер: ЛСР-006663/08 от 15.08.2008, ЛСР-008793/10 от 26.08.2010
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека
Средство для профилактики и лечения анемии:

- Нефрология/Гемодиализ
- Онкология
- Акушерство/Гинекология
- ВИЧ (СПИД)
- Ревматология
- Неонатология

ПРАВОВАЯ СКОРАЯ ДЛЯ ВРАЧА

Медицинское право. Официально его как бы не существует. Во всяком случае, в юриспруденции понятие «медицинское право» законодательно не закреплено.

Это – в теории. Но и на практике можно говорить пока лишь о первых шагах рожденной на стыке медицины и юриспруденции отрасли права - права об охране здоровья граждан. Самостоятельной комплексной отрасли права, системе правовых норм, регулирующих общественные отношения при организации и оказании медицинской помощи населению. Речь идет о комплексе профилактических мер по укреплению «здоровья» отечественного здравоохранения.

Отсутствие четкой правовой регламентации деятельности врачебного сообщества, его низкая правовая грамотность — все это серьезно тормозит развитие современной отечественной медицины, создает различные проблемы, как для медработников, так и для пациентов.

С одной стороны, называются особенности советской системы здравоохранения, при которой правовое регулирование осуществлялось келейно, посредством внутриведомственных нормативных правовых актов, мало доступных для «простых людей». Такая ситуация вполне соответствовала нормам того времени. С другой стороны, очевидна неповоротливость нынешнего российского законодательства в этом вопросе.

И все же на законодательном уровне есть определенные подвижки к исправлению сложившейся ситуации.

Положение дел начало меняться с принятием в июле 1993 года «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». Очень точное определение правового акта. Благодаря этому правовому акту была значительно расширена типология системы здравоохранения (кроме государственной - муниципальной, ведомственная, частная); введены дополнительные гарантии (обязательное и добровольное медицинское страхование); появились альтернативные (платные) медицинские услуги. Но главное: после принятия этого основополагающего правового акта российское здравоохранение стало более открыто для правового регулирования, а процесс оказания медицинской помощи населению стал более прозрачным и постепенно перестает быть тайной за семью печатями.

Словом, медицинское право в нашей стране, можно сказать, начинает обретать права. Пока же, общественные отношения в медицинской сфере регулируются законами и нормами разных отраслей права. Это, к примеру, нормы, регулирующие порядок создания медицинского предприятия, его лицензирования и аккредитации; определяющие специфику трудовых отношений врача и работодателя; регламентирующие порядок заключения и исполнения договоров на оказание медицинских услуг; устанавливающие пределы действия врачебной тайны... Ориентироваться в этом правовом лабиринте медицинскому работнику без юридического образования практически невозможно. В свою очередь, даже опытный квалифицированный специалист в области права, не имеющий соответству-

ющих познаний в области здравоохранения, зачастую не в силах в достаточной степени учесть специфику правовых споров в области медицины. Четко сформировать доказательную базу без четкого понимания существа медицинской деятельности крайне затруднительно. Специалистов, имеющих и успешно совмещающих медицинские и юридические знания, не так много, как требуется. Причем потребность в них с каждым годом все ощутимей.

Сложившаяся ситуация подтолкнула Некоммерческое партнерство «Здоровое будущее» к открытию «горячей линии» «Медицинский юрист». В феврале нынешнего года «Медицинский юрист» ответил на первый телефонный вопрос.

Необходимо подчеркнуть: цель проекта – не только информационно-консультативная поддержка (что само по себе уже очень важно), но и в случае необходимости содействие в организации правовой защиты медицинских работников.

Первые же дни работы нововведения показали, как остро нуждаются медицинские работники в такой работе и таком содействии. Специалисты в области медицинского права (будет справедливо называть их именно так) ответили на самые разнообразные вопросы, касающиеся различных направлений: взаимоотношения медицинских работников и администрации лечебных учреждений, защита прав врачей, решение проблем, связанных с применением тех или иных медицинских процедур...

Для наглядности – фрагмент рабочего дня «горячей линии» «Медицинский юрист»:

ВОПРОС: Как проходит подтверждение иностранного медицинского диплома для трудоустройства в России?

ОТВЕТ: Специальные требования к нострификации документов об образовании в области медицины установлены в постановлении Правительства РФ от 7 февраля 1995 года № 119 «О порядке допуска к медицинской и фармацевтической деятельности в РФ лиц, получивших медицинскую и фармацевтическую подготовку в иностранных государствах». «Лица, получившие медицинскую и фармацевтическую подготовку в иностранных государствах, допускаются к медицинской и фармацевтической деятельности в Российской Федерации после успешной сдачи специальных экзаменов в соответствующих учебных заведениях Российской Федерации, а также после получения лицензии в порядке, установленном Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, если иное не предусмотрено международными договорами Российской Федерации». Лицо, претендующее на право заниматься медицинской и фармацевтической деятельностью, предъявляет документы, удостоверяющие личность, и подает заявление в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития с приложением: а) документов об образовании (академически нострифицированных);

б) сведений о предшествующей работе по специальности; в) фотографий; г) документов об оплате пошлины. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, получив заявление, рассматривает вопрос о проведении специальных экзаменов и выдает сертификата специалиста. После сдачи экзаменов выдается сертификат специалиста. Сертификат дает право на занятие медицинской и фармацевтической деятельностью на всей территории Российской Федерации».

ВОПРОС: Я работаю медицинской сестрой в медсанчасти крупного металлургического комбината. В последнее время к нам стали направлять на химиотерапию пациентов, больных раком. При этом мой рабочий кабинет не оборудован никакими средствами защиты. Я обратилась к главному врачу с просьбой установить хотя бы вытяжной шкаф, но мне было отказано.

Правовую консультацию специалиста по медицинскому праву можно получить, позвонив на «горячую линию» «Медицинский юрист» по телефону 8 (800) 100 48 14 или обратиться по электронному адресу Некоммерческого партнерства «Здоровое будущее» info@buduzdorov.org.

Скажите, как вести себя в данной ситуации, потому как, работая с противоопухолевыми препаратами без соответствующих средств защиты, я подвергаю опасности свое здоровье?

ОТВЕТ: По нашему мнению, в данной ситуации Вам следует поступить следующим образом: Выясните, может ли ваш медпункт осуществлять такие виды деятельности, как химиотерапия и лечение противоопухолевыми препаратами (это указывается в лицензии на осуществление медицинской деятельности). Выясните также, содержится ли в санитарно-эпидемиологическом заключении разрешение на проведение химиотерапии. Далее Вам следует направить на имя руководителя подразделения и руководителя предприятия письмо, где указать на расхождение между осуществляемыми и заявленными видами деятельности, особенно подчеркнув, что несоответствие требованиям может серьезно повлиять на здоровье сотрудников. Если никакой реакции не последует, то следует написать в: а) Госсанэпиднадзор (химиотерапевтические препараты используются там (и таким образом), где могут нанести вред людям); б) Трудовую инспекцию (нарушение требований охраны труда медицинских работников); в) Прокуратуру (осуществление деятельности, не соответствующей закону и лицензии).

ВОПРОС: Прошу разъяснить ситуацию. В отделении реанимации Центральной республиканской больницы работает медсестра, окончившая год назад училище и получившая допуск службы нарконтrolля для работы с наркотическими и психотропными средствами. В настоящее время она отстраняется от работы лицензионной комиссией. Причина – отсутствие сертификата, без которого медсестра якобы не имеет права работать с наркотическими препаратами.

ОТВЕТ: В данном случае имеется два вида разрешений и соответственно два уровня правового регулирования процесса выдачи разрешений. С одной стороны, для занятий любым видом медицинской практики в обязательном порядке нужен сертификат, а с другой, - для некоторых видов медицинской практики также требуются разрешения специальных контролирующих органов. Если сертификат подтверждает квалифи-

не сложилась. И в конкретном случае нам видится следующая логика развития событий. Если в Минздравсоцразвития РФ нет информации о том, что лица, получающие лекарственные препараты, угрожают обороноспособности страны, безопасности государства и его граждан, по нашему мнению, ревизоры министерства не могут быть допущены к обработке указанных персональных данных.

С другой стороны, персональными считаются данные, в соответствии с которыми можно установить их субъекта. Но поскольку комплекс «фамилия, имя, отчество» не является на сто процентов уникальным сочетанием, можно предположить, что такие сведения в прямом смысле персональными данными не являются.

Вышеуказанные положения – теоретические следствия прочтения Федерального закона «О персональных данных». Однако указанный закон окончательно еще не проработан, следовательно, не исключена возможность возникновения противоречий с другими нормативными актами. В связи с этим мы рекомендуем направить ревизорам Минздравсоцразвития РФ отказ в предоставлении запрашиваемых ими данных со ссылкой на Федеральный закон «О персональных данных». При этом надо обязательно указать на ответственность ревизоров за несанкционированную и/или незаконную обработку/доступ к персональным данным без согласия их субъектов. Настоятельно рекомендуем также предложить в письме варианты выхода из сложившейся ситуации. Например, предложить ревизорам копии запрашиваемых бланков с закрытыми (скрытыми) фамилиями, именами и отчествами субъектов этих данных.

ВОПРОС: В настоящее время широко распространены образовательные программы и курсы, которые ведут либо лекторы, либо профессиональные объединения врачей, в том числе на базе лечебно-профилактических учреждений. Скажите, нужна ли лицензия на подобную деятельность и какие документы о прохождении обучения могут выдавать организаторы таких образовательных мероприятий?

ОТВЕТ: Для того чтобы осуществлять образовательную деятельность в сфере начального, среднего, высшего или послевузовского профессионального образования, подтверждаемую дипломами и/или сертификатами, признаваемыми в России, обязательно нужна лицензия Минобрнауки РФ на образовательную деятельность. В то же время никаких санкций за проведение лекций или семинаров частными лицами либо организациями, не имеющими государственной аккредитации, российское законодательство не предусматривает. Правда, и никакого официального документа слушателям они выдавать не в праве. Так что выбор остается за Вами.

Ирина Тельнова,
НП «Здоровое Будущее»
www.buduzdorov.org



Согласно докладу Medscape Physician Compensation Report (<http://www.medscape.com/sites/public/physician-comp/2011>) онкологи в США являются одними из самых высокооплачиваемых медицинских специалистов, зарабатывая в среднем 285.000 долларов в год. Однако в этой специальности существует и одно из самых значительных «расслоений» специалистов по доходам: около 9% зарабатывают менее 100.000 в год, в то время как около 14% - более 500.000 долларов. По критерию оплаты онкологи оказались в верхней части списка наиболее оплачиваемых специалистов, уступая лишь хирургам-ортопедам (находящимся на первой позиции со средней оплатой 350.000 долларов в год), радиологам, анестезиологам и кардиологам. В конце списка медицинских специальностей оказались педиатры и врачи общей практики, получающие «лишь» около 150.000 долларов в год. Примерно по 200.000 в год в среднем получают эндокринологи, ревматологи, инфекционисты, психиатры и неврологи. Интересно, что в эти суммы были включены только прямые доходы врачей от своей специальности (до вычета налогов) после вычета расходов на профессиональные нужды и не вошли до-

Онкологи в США являются одними из наиболее высокооплачиваемых специалистов

полнительные доходы (оплата за консультативную деятельность для фармацевтических организаций, лекции и т.д.).

Несмотря на кризис, более половины онкологов отметили, что их доходы как минимум не снизились по сравнению с предшествующим годом, а у 27% они даже повысились.

Более половины врачей, участвующих в опросе, признались, что их устраивает текущий уровень оплаты, и они считают его справедливым. Значимым исключением явились врачи первичной практики – более половины из них заявили, что они не выбрали бы эту специальность, если бы им пришлось решать вопрос «жизненного пути» повторно. Наоборот, американские онкологи оказались весьма довольны сделанным выбором специальности – при возможности нового выбора 75% онкологов вновь пошли бы в медицину, а 80% из них – именно в онкологию.

Как оказалось, и наши американские коллеги не полностью избавлены от «бумажной» работы, не связанной напрямую с лечением пациентов. Подобный вид деятельности, включающий в себя работу над счетами, административную работу и рабо-

ту с медицинской литературой занимает достаточно значимую часть их рабочего времени. Около 20% онкологов отметили, что они тратят на этот вид деятельности около 5-9 часов в неделю, еще у 20% этот процесс занимает от 20 до 25 часов в неделю.

Большинство онкологов (64%), принявших участие в опросе, заявили, что отдают работе примерно от 30 до 50 часов в неделю. Около 20% работают от 51 до 65 часов в неделю, а 5% - более 65 часов. На общение с пациентами и напрямую лечебную деятельность большинство онкологов тратят в среднем около 30 – 40 часов в неделю, однако этот показатель достаточно варьирует в зависимости от вида практики (работа в клинике или частная практика). В среднем за неделю американский онколог принимает от 50 до 75 больных, а около 6% респондентов заявили, что за неделю им приходится участвовать в судьбе 125-200 больных. Около половины опрошенных онкологов тратят около 13-20 минут на пациента.

Н.В. Жуков,
член правления Общества онкологов
химиотерапевтов, заведующий отделением
клинической онкологии
ФГУ ФНЦ ДГОИ

РЕГИСТР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

на веб-сайте
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Уважаемые коллеги!

Общество онкологов-химиотерапевтов просит направить информацию о текущих клинических исследованиях в ваших учреждениях для размещения в соответствующем разделе на сайте

www.rosoncowsweb.ru

Это позволит:

1. Информировать медицинскую общественность о клинических исследованиях в онкологии в РФ и создать единую базу.
2. Увеличить набор пациентов в исследование.
3. Сделать Ваше учреждение более привлекательным для спонсоров, проводящих исследования.
4. Установить взаимодействие между врачами-онкологами.

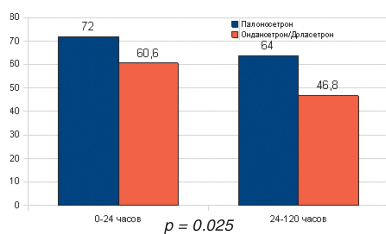
Сегодня регистр содержит информацию о > 30 клинических исследованиях в онкологии в РФ.

Доступ свободный.

ПРОФИЛАКТИКА ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ

А.В. Снеговой, старший научный сотрудник отделения изучения противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, член группы по сопроводительной терапии Общества онкологов-химиотерапевтов (Москва, Россия)

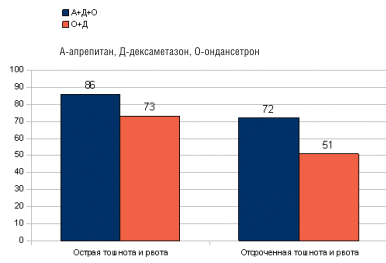
Абстракт. Тошнота и рвота являются нежелательными, крайне неприятными и тягостными ощущениями у пациентов при противоопухолевом лечении. Лучевая и химиотерапия способствуют развитию тошноты и рвоты. Различают три формы рвоты: «острую» — первые 24 часа от момента лечения; «отсроченную» или позднюю — развивается спустя 24 часа и более после лечения; преждевременную (психогенную). Последняя представляет собой классический условный рефлекс, который развивается у больных, в прошлом проводивших химиотерапию без противорвотных препаратов или получавших противорвотные препараты без эффекта. На сегодняшний



Rubenstein E., ASCO 2003

Рис. 1 Эффективность палонсетрона 0.25 мг по сравнению с ондансетроном/доласетроном

день для профилактики тошноты и рвоты применяются следующие антиэметики: антагонисты 5-HT₃ рецепторов - ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон, палонсетрон; кортикостероиды - дексаметазон, метилпреднизолон; антагонисты NK₁ рецепторов - апрелитант, фосапрепитант; антагонисты допаминовых рецепторов - ганатон, бензодиазепины, нейрорептики - оланзапин и каннабиноиды - дронабиол, набилон. Современная антиэметическая терапия позволяет снизить частоту развития «острой рвоты» до 20–30%, в то время как эффективность профилактики тошноты намного выше. Патогизиология развития острой рвоты достаточно хорошо изучена, чего нельзя сказать об отсроченной тошноте. В данной статье рассмотрены аспекты применения антиэметической терапии онкологических больных, получающих лучевую и химиотерапию.



Hesketh et al., Poli-Bigelli et al., 2003

Рис. 5 Частота полных эффектов при высоко-эметогенных режимах химиотерапии

Введение. Основная цель антиэметической терапии профилактики возникновения тошноты и рвоты. Еще 20 лет назад тошнота и рвота приводили к прекращению необходимого лекарственного или лучевого лечения более чем у 20% онкологических больных. Клинические и экспериментальные исследования, проведенные за этот период, привели к значительному улучшению контроля над тошнотой и рвотой. Значительный прорыв был связан с введением в онкологическую практику антагонистов 5-HT₃ рецепторов, которые показали свою высокую активность в отношении «острой рвоты», но были менее эффективны для профилактики «отсроченной тошноты». Новые антиэметики — антагонисты NK₁-рецепторов (апрелитант, фосапрепитант), палонсетрон, антагонисты D₂-рецепторов позволили еще больше повысить эффективность антиэметической терапии и улучшить ситуацию с «отсроченной тошнотой».

Тошнота и рвота, индуцированные лекарственной терапией, подразделяются на три категории: «острая» — наблюдается в первые 24 часа от начала лекарственного лечения, «отсроченная» — от 24 часов до нескольких дней и «условно-рефлекторная (тошнота и рвота ожидания)» — наблюдается у пациентов, получавших антиэметическую терапию неадекватно, при эмоциональной лабильности, депрессии. Выделяют также неконтролируемую и рефрактерную рвоту.

Возникновение тошноты и рвоты у онкологических больных, получающих лучевую и/или лекарственную терапию, носит полиэтиологический характер. В патогенез развития вовлечены два основных пути: 1) периферический и 2) центральный. В периферическом пути основная роль принадлежит нейротрансмиттерам, а в центральном хеморецепторной триггерной зоне и рвотному центру.

Антиэметические препараты. Развитие этого направления в онкологии начи-

нается с 60-х годов, когда впервые Moertel CG [1], опубликовал первые исследования по применению антагонистов D₂ рецепторов (метоклопрамида, галоперидола) для профилактики тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией. Попытки усилить антиэметическую активность этих препаратов посредством увеличения их дозы сопровождалось появлением опасных экстрапирамидных расстройств у 40% больных. В 70-х годах проведенные исследования показали, что кортикостероиды

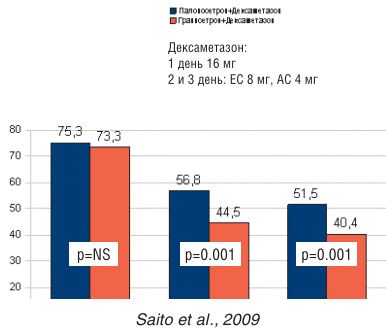
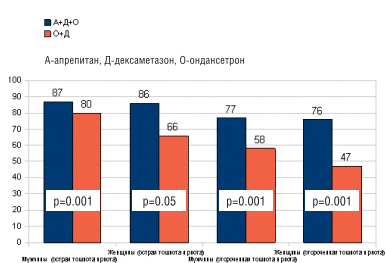


Рис. 2 Антиэметическая эффективность палонсетрона 0.75 мг в сравнении с гранисетроном 40 µg/kg (n=1114) при использовании схем химиотерапии (ЕС: эполизид+диплэтин или АС: доксорубин+циклофосфан)

обладают антиэметическим потенциалом, и только с 80-х годов начинают появляться данные о преимуществе антагонистов 5-HT₃ рецепторов для профилактики тошноты и рвоты, индуцированных лекарственным и лучевым лечением.

Серотонин является одним из главных транзмиттеров, определяющих развитие тошноты и рвоты после лекарственной или лучевой терапии. 5-HT₃ рецепторы локализованы в трех основных зонах: желудочно-кишечный тракт, хеморецепторная триггерная зона, рвотный центр.

Среди антагонистов 5-HT₃ рецепторов первым препаратом, вошедшим в клиническую практику, был ондансетрон, на сегодняшний день известно несколько поколений этих препаратов: 1) ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон, 2)



Hesketh et al., 2006

Рис. 6 Эффективность апрелитанту у мужчин и женщин, получающих высоко-эметогенную химиотерапию (n=1043)

палонсетрон. Исследования проведенные с препаратами первой генерации показали, что они имеют явное преимущество по сравнению с метоклопрамидом и дексаметазоном в отношении профилактики развития острой тошноты и рвоты, обусловленных лекарственным и лучевым лечением [2, 3, 4], а при добавлении дексаметазона контроль над тошнотой и рвотой улучшался еще на 15–20%. Влияние на отсроченную тошноту было не однозначным. При высокоэметогенных схемах эффективность антагонистов 5-HT₃ рецепторов первой генерации была сопоставима с результатами антиэметической терапии метоклопрамидом [5, 6], так как высокий уровень серотонина наблюдался только в течение 6 часов от момента введения химиопрепаратов. Влияние антагонистов 5-HT₃ рецепторов в комбинации с дексаметазоном на отсроченную тошноту при умеренно-эметогенных схемах лечения не превосходит по эффективности монотерапии дексаметазоном [7] (47% против 41%). Мета-анализ, проведенный в 2005 году и включавший анализ 10 рандомизированных исследований (n=4157), показал, что выигрыш от применения антагонистов 5-HT₃ рецепторов для профилактики отсроченной тошноты составляет 8,2% без кортикостероидов и 2,6% при комбинации с кортикостероидами.

Ситуация изменилась в лучшую сторону после появления нового антагониста 5-HT₃ рецепторов — палонсетрона. Палонсетрон отличается более длительным периодом полувыведения и высокой аффинностью к рецепторам (табл. 1). По результатам исследования (n=754) при профилактике острой и отсроченной рвоты для схем ПХТ с умеренной эметогенностью показана эффективность палонсетрона по сравнению с ондансетроном/доласетроном (рис. 1). В исследовании, проведенном Saito et al. в 2009 году, показана эффективность, палонсетрона в сравнении с гранисетроном, по профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты (рис. 2).

Дальнейшие попытки выяснить причины, почему пациенты по-разному реагируют на лекарственную терапию, привели к молекулярным исследованиям, показавшим, что генный полиморфизм больного может быть маркером для выбора тактики антиэметической терапии. То есть, в зависимости от того, есть ли у больного полиморфизм определенного гена 5HT3B (wt/del, del/del) или нет (wt/wt), степень выраженности тошноты и рвоты в период лекарственного лечения будет больше или меньше (рис. 3).

Побочные эффекты применения антагонистов 5-HT₃ рецепторов выражаются в появлении головных болей, запоров, диареи, астении, удлинении интервала QT на ЭКГ.

Таким образом, антагонисты 5-HT₃ рецепторов являются одними из наиболее значимых антиэметических препаратов. Их эффективность по профилактике острой

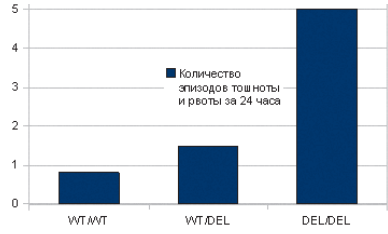
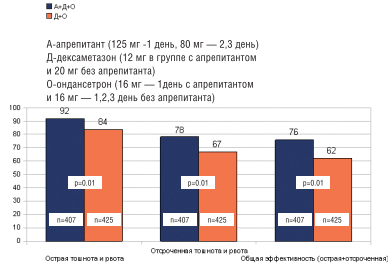


Рис. 3 Влияние делеции в гене 5-HT3B на частоту тошноты и рвоты в период лекарственного лечения

тошноты и рвоты в период лекарственной и лучевой терапии надежно доказана, а новый антиэметик палонсетрон показал свою эффективность и в отношении отсроченной тошноты и рвоты.

Стероиды. Дексаметазон, метилпреднизолон являются неотъемлемой частью антиэметической терапии. Основной механизм действия стероидов, как антиэметиков, до конца не изучен. Предполагают, что за счет снижения активности простагландинов уменьшается воздействие на рвотный центр и выработка серотонина.

Первые исследования этих препаратов проводились в 1980 года. В 1988 году Silvey et al., доказал, что дексаметазон, как антиэметик, был эффективен у 82% онкологических больных при различных схемах химиотерапии. Дальнейшие исследования показали, что частота полных ответов (отсутствие острой рвоты) дексаметазона в комбинации



B.Rapoport et al., 2009

Рис. 7 Частота острой и отсроченной тошноты и рвоты на фоне апрелитанта при умеренно-эметогенных режимах химиотерапии (n=832)

с антагонистами 5-HT₃ рецепторов при умеренно-эметогенных схемах химиотерапии составляет 80% для «безплатиновых режимов» и 60–70% при лечении препаратами платины [8, 9, 10, 11]. Стероиды играют важную роль в профилактике отсроченной тошноты и рвоты. Мета-анализ Ioannidis J.P. et al, проведенный в 2000 году, показал, что дексаметазон является более эффективным, чем антагонисты 5-HT₃ рецепторов, для профилактики отсроченной тошноты. Вместе с тем, стероиды дают побочные эффекты: боли в эпигастральной области, увеличение массы тела (за счет жировой ткани), сыпь (акне), отеки и др. Тем не менее, роль стероидов как антиэметиков, согласно существующим рекомендациям MASCC и NCCN, до конца не оценена.

Антагонисты NK₁ рецепторов. В 1931 году von Euler and Gaddum открыли субстанцию Р-нейропептид (тахикинин млекопитающих), которая реализует свое действие через рецепторы NK₁, NK₂, NK₃. NK₁ и расположены на нейронах, хеморецепторной триггерной зоне, ядрах солитарного тракта, сосудах эндотелиальных клетках, мышцах, желудочно-кишечном тракте, мочеполовой системе, легочной ткани, щитовидной железы и различных типов иммунных клеток. Связывание субстанции Р с NK₁ рецепторами реализует рвотный эффект.

В 1980 году было синтезировано несколько пептидов — антагонистов NK₁ рецепторов. Дальнейшие исследования позволили в 1993 году компании MERCK приступить к изучению антагонистов NK₁ рецепторов, как антиэметиков. По результатам проведенных исследований, на сегодняшний день одобрен для клинической практики два препарата: апрелитант и фосапрепитант. Апрапитант является пероральной формой, фосапрепитант — водорастворимая форма для внутривенного введения. Продолжаются исследования и других антагонистов NK₁ рецепторов (казопитанта, ланепитанта, маропитанта).

В 2003 году на основании работ Hesketh et al и Poli-Bigelli et al. было показано, что эффективность режима — апрелитант + ондансетрон + дексаметазон, значительно превосходит по эффективности режим: ондансетрон + дексаметазон у пациентов, получающих высоко-эметогенную химиотерапию (рис. 4 и 5) [12]. Интересно отметить, что апрелитант был эффективен как у мужчин, так и женщин (рис. 6). При умеренно-эметогенных схемах химиотерапии частота полных эффектов была выше при использовании режима — апрелитант+дексаметазон+ондансетрон, чем ондансетрон+дексаметазон (рис. 7). Фосапрепитант на сегодняшний день — первый антагонист NK₁ рецепторов для внутривенного введения. Одна инъекция фосапрепитанта в дозе 115 мг внутривенно также эффективна, как 3-х дневная пероральная схема с апрелитантом (рис.8) [12].

Побочные явления, отмеченные в клинических исследованиях — это головная

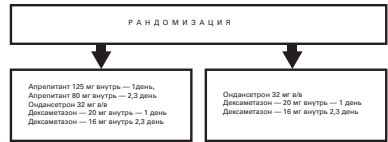


Рис. 4 Рандомизированные исследования с апрелитантом при высоко-эметогенных режимах химиотерапии

боль, головокружение, боли в животе, анорексия, незначительное повышение трансаминаз, диарея, запоры.

Учитывая высокую эффективность антагонистов NK₁ рецепторов, они включены в рекомендации MASCC для антиэметической терапии.

Прокинетики (антагонисты D₂ рецепторов). Несмотря на то, что прокинетики не включены в рекомендации MASCC, при совместном использовании с антагонистами 5-HT₃ рецепторов эффективность антиэметической терапии повышается. На конференции в Ванкувере в 2010 году экспертами MASCC по антиэметической терапии было высказано предположение, что роль периферических прокинетики, явно недооценена в плане профилактики отсроченной тошноты.

Нейрорептики. Исследование Navari et al., 2006 год, продемонстрировало в со-

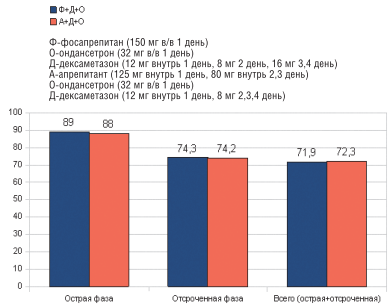


Рис. 8 Сравнение эффективности фосапрепитанта (n=1147) и апрелитанта (n=1175) при платино-содержащих схемах химиотерапии

Земд® - эффективная профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызываемой противоопухолевыми препаратами

3-дневная терапия препаратом Земд обеспечивает предотвращение тошноты и рвоты на протяжении 5 дней.

Краткая инструкция по применению

ЛС-000587-240810
Торговое название: Земд®
Международное непатентованное название: Апрапитант (апрапитант)
Код АТХ: A04AD12
Лекарственная форма: Капсулы

Состав: каждая капсула содержит: Активное вещество: апрелитант 80 или 125 мг. Вспомогательные вещества: гидроксипропиловый полисахарид, натрия лаурилсульфат, сахароза, целлюлоза микрокристаллическая. Состав капсулы: титана диоксид, желатин, капсулы 125 мг. также содержат оксид железа желтый и оксид железа красный.

Форма выпуска: Капсулы по 80 и 125 мг. По 1 или 2 капсулы в блистер из алюминиевой фольги. 1, 2 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению. Комбинированная упаковка: 1 капсула по 125 мг в блистер и 2 капсулы по 80 мг в блистер.

Показания: Земд применяется для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызываемых высоко- или умеренно-эметогенными противоопухолевыми препаратами (в комбинации с другими противорвотными препаратами).

Противопоказания: - тяжелая печеночная недостаточность (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью); - одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом;

- повышенная чувствительность к апрелитанту, полисорбату 80 или любым другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы: Капсулы Земд принимаются независимо от приема пищи. Земд принимают в течение 3 дней в комбинации с глюкокортикоидами и антагонистами 5-HT₃-рецепторов. Рекомендуемая доза Земда составляет 125 мг. перорально за 1 час до начала приема химиотерапевтических препаратов в 1-й день и 80 мг 1 раз в день утром во 2-й и 3-й дни. Не требуется коррекции дозы в зависимости от пола, возраста, расовой принадлежности, у пожилых.

Побочные эффекты: Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникающими с большой частотой у пациентов, получающих стандартную терапию при проведении высоко-эметогенной химиотерапии были: тошнота (2.9%), повышение АЛТ (2.8%), запор (4.2%), головная боль (2.2%) и анорексия (2.0%). Наиболее частой нежелательной реакцией, возникающей с большой частотой у пациентов, получающих апрелитант, чем у пациентов, получающих стандартную терапию при проведении умеренно-эметогенной химиотерапии была усталость (2.5%).

Перед применением любых препаратов, упомянутых в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по применению, предоставляемыми компаниями-производителями. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению!

Адрес: ООО "МСД Фармасынтикал", Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00. Факс: +7 (495) 916 70 94. www.merck.com

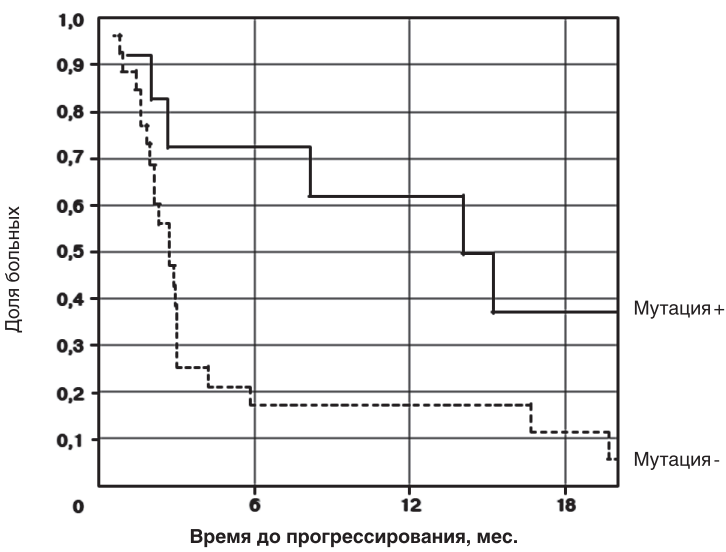
Эффективность ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого

Ингибиторы рецептора EGFR являются стандартной терапией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). В российском исследовании авторы оценили эффективность gefитиниба и эрлотиниба при НМРЛ в зависимости от мутаций генов EGFR и KRAS. В исследование были включены 86 больных с цитологически или морфологически подтвержденным НМРЛ. Все больные были разделены на 2 группы: получающие ге-фитиниб — 55 (64%) и получающие эрлотиниб — 31 (36%). Анализ мутаций в 19-м и 21-м экзонах EGFR и во 2-м экзоне KRAS проведен с помощью секвенирования. ДНК из опухолевой ткани

получена путем микродиссекции архивных срезов биопсийного материала. Частота ремиссий составила 18,8% (при аденокарциноме - 25%, при плоскоклеточном раке - 3,8%; $p = 0,04$). Медиана времени до прогрессирования достигала 5,3 мес, медиана общей продолжительности жизни - 13,3 мес. Некурящие больные жили дольше, чем курильщики, - 19,4 и 6,4 месяца соответственно ($p = 0,04$). Мутации в 19-м и 21-м экзонах гена EGFR обнаружены в 31,6% случаев: делеции в 19-м экзоне (23,7%) и замены L858R в 21-м экзоне гена EGFR (7,9%). Мутации во 2-м экзоне гена KRAS обнаружены у 10,5% больных.

Медиана времени до прогрессирования у больных с мутациями гена EGFR составила 13,8 мес, у больных без таковых - 2,7 мес ($p = 0,05$), медиана общей продолжительности жизни у больных с мутациями гена EGFR - 21,3 мес, без мутаций - 6,8 мес ($p = 0,5$). Авторы делают вывод, что назначение ингибиторов тирозинкиназ оправдано у больных НМРЛ, главным образом, при мутациях гена EGFR.

Источник: А.А. Коломейцева и соавт.
Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 22, №1, 2011



Британский регулятор (NICE) планирует отказаться от предоставления за счет Национальной Системы Здравоохранения (NHS) бевацизумаба, цетуксимаба и панитумумаба во второй линии лечения метастатического колоректального рака



National Institute for Health and Clinical Excellence

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, Великобритания) планирует отказаться от предоставления за счет средств Национальной Системы Здравоохранения (National Health Service – NHS) терапии бевацизумабом, цетуксимабом и панитумумабом больным колоректальным раком, у которых наблюдается прогрессирование на фоне или после первой линии лечения. В настоящее время это предварительное решение открыто для обсуждения, но если оно будет принято, то единственным способом получения подобного лечения в Великобритании будет оплата за счет собственных средств пациента. Основной причиной подобного решения является, очевидно, высокая цена этих трех целевых препаратов.

Исполнительный директор NICE Andrew Dillon высказал сожаление по поводу того, что организация вынуждена принять подобное решение, однако отметил, что задачей NICE является следить за тем, чтобы выигрыш от применения препарата оправдывал его цену. В дальнейшем он отметил, что при рассмотрении результатов клинических исследований членами соответствующего комитета «не

было выявлено достаточного количества четких доказательств (особенно в отношении бевацизумаба) для того чтобы NICE мог рекомендовать использование этих трех препаратов за счет бюджета NHS».

Хорошо известно, что NICE славится своей жесткой позицией, и многие препараты, активно используемые в других странах Евросоюза, США и даже России, не преодолевают поставленный этой организацией барьер соотношения цены и выигрыша от лечения. С другой стороны, именно жесткая позиция NICE позволяет в ряде случаев заставить фармацевтические компании значимо снижать цены на препараты и/или находить другие пути изменения соотношения цена/выигрыш. Так, например, в ряде случаев компании идут на то, что оплата за лечение дорогостоящими препаратами поступает лишь в случае, если от их применения у пациента достигнут эффект.

На настоящий момент обеспечиваемая за счет средств NHS первая линия лечения больных колоректальным раком в Великобритании предусматривает проведение химиотерапии по схеме FOLFOX или FOFIRL. Альтернативным режимам терапии, также одобренными NICE, являются капецитабин и тегафур (в комбинации с урацилом и фоллиевой кислотой). В качестве второй линии терапии NICE одобрено (в зависимости от того, что применялось в качестве первой линии лечения) использование режима FOLFOX или монотерапии иринотеканом.

Рекомендации NICE предусматривают возможность использования за счет бюджета лишь одного из трех моноклональ-

ных антител – цетуксимаба, да и то только у очень ограниченной когорты пациентов «с определенным генетическим профилем опухоли (дикий тип K-RAS) и при условии, что метастатическое поражение ограничено только печенью, а целью лечения является перевод метастатических очагов в операбельное состояние».

Перед созданием очередных рекомендаций в области лечения колоректального рака перед экспертами NICE был поставлен вопрос о целесообразности расширения показаний к использованию моноклональных антител за счет их применения у больных, получающих вторую линию терапии. Однако при анализе результатов регистрационных и других исследований эксперты пришли к выводу, что данные, подтверждающие выигрыш в выживаемости от использования моноклональных антител в этой клинической ситуации, являются «неопределенными».

Согласно заключению NICE, выигрыш от использования цетуксимаба в комбинации с иринотеканом в качестве второй линии терапии после прогрессирования на оксалиплатин-содержащих режимах основан на неоднозначном исследовании, предусматривавшем сравнения «смешанной» терапии. Одновременно эксперты NICE признали, что выигрыш в выживаемости (по сравнению с симптоматической терапией) от использования монотерапии цетуксимабом в качестве третьей линии лечения в настоящее время можно считать доказанным. Однако оба варианта использования цетуксимаба (в качестве второй

линии в комбинации с иринотеканом или в монотерапии после прогрессирования на двух линиях лечения) не проходят установленного NICE предела стоимости 1 года продленной качественной жизни – QALY (для паллиативного лечения), составляющего 30 000 фунтов стерлингов. По расчетам NICE, при использовании цетуксимаба по данным показаниям «стоимость» QALY составляет около 90 000 фунтов.

При оценке эффективности панитумумаба эксперты поставили под вопрос значимость размера выигрыша от его применения (по сравнению с симптоматическим лечением), при этом отметив, что стоимость QALY для этого препарата составляет 110000–150000 фунтов.

В отношении бевацизумаба заключение экспертов NICE было более «жестким». Эксперты пришли к заключению, что «нет данных о том, насколько препарат продлевает общую выживаемость» при использовании в комбинации с режимами, не содержащими оксалиплатин, в качестве второй или третьей линии терапии. В связи с отсутствием доказательств увеличения выживаемости комитет оказался не способен рассчитать соотношение цена/эффективность при использовании бевацизумаба в данной клинической ситуации. Кроме того, было отмечено, что представители компании-производителя (Roche) отказались предоставить экономическую модель, обосновывающую применение препарата, «т.к. не верят в то, что может быть возможным установить экономическую оправданность (cost effective) использования бевацизумаба

в качестве второй линии лечения».

Это решение NICE было прокомментировано одним из американских докторов (Marshall, MD, профессор медицины и руководитель отдела онкологии/гематологии, Georgetown University, Washington, DC) следующим образом: «Одним из последствий этого решения NICE будет ограничение британских больных в доступе к продлевающим жизнь лекарственным препаратам. Однако необходимо признать, что эти препараты не являются излечивающими, а лишь продлевают жизнь в среднем на несколько месяцев, что может не оправдывать их высокую цену. В связи с этим при недостатке ресурсов приходится принимать такие непростые решения». Обращаясь к своим Американским коллегам, д-р Marshall добавил: «Хотя мы и смотрим «высоко» на британцев за их решение, в ближайшее время подобный процесс начнется и в США, и уже нам придется принимать эти трудные решения. Все, что нам остается, – это искать величину соотношения выигрыш/цена, с которой все согласятся». Хотя д-р Marshall не уточнил, что это за «трудные решения», скорее всего подразумевалась, например, необходимость реализации решения Агентства по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) об отзыве у бевацизумаба показания «метастатический рак молочной железы».

Источник: Н.В. Жуков, вебсайт www.rosoncweb.ru

Объединенные данные 4 рандомизированных двойных слепых контролируемыми исследованиями по безопасности аутологичной клеточной иммунотерапии на основе препарата Sipuleucel-T у пациентов с раком предстательной железы

Sipuleucel-T («Provenge») представляет собой аутологичную вакцину, которая показала эффективность у пациентов с распространенным раком предстательной железы (РПЖ). Безопасность Sipuleucel-T, как нового иммунотерапевтического средства, была проанализирована в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с РПЖ.

Некоторые нежелательные явления у пациентов в группе Sipuleucel-T встречались, как минимум, в 2 раза чаще, чем в контрольной группе, включая ознобы (53,1%), лихорадку (31,3%), головную боль (18,1%), миалгию (11,8%), гриппоподобный синдром (9,7%) и гипергидроз (5%). Эти явления обычно развивались в течение 1 дня после инфузии, были 1

или 2 степени тяжести и купировались в течение 2 дней. Частота серьезных нежелательных явлений составила 24% в группе Sipuleucel-T и 25,1% в контрольной группе. Нежелательные явления 3 степени и выше отмечались в течение 1 дня после инфузии у 40 из 601 пациента в группе Sipuleucel-T (6,7%) и у 7 из 303 пациентов в контрольной группе (2,3%). Частота цереброваску-

лярных явлений составила 3,5% в лечебной и 2,6% – в контрольной группе.

Авторы считают, что профиль побочных эффектов терапии Sipuleucel-T у пациентов с РПЖ является типичным для иммунотерапии, характеризуется кратковременными и обратимыми нежелательными явлениями легкой/средней степени. Не получено данных об увеличении часто-

ты аутоиммунных осложнений или других раков, связанных с лечением Sipuleucel-T. Препарат можно безопасно применять в амбулаторных условиях.

Источник: S. Hall с соавт. The Journal of Urology, Vol. 186, Issue 3, Pages 877-881

Результаты долгосрочного анализа качества жизни пациентов после радикальной простатэктомии или находящихся на активном наблюдении без лечения: рандомизированное исследование Scandinavian Prostate Cancer Group-4

У пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ) операция по сравнению с наблюдением дает преимущество в выживаемости. Лечение имеет свои осложнения. Функциональные результаты и качество жизни редко описывают через 10 лет, при этом отсутствуют данные рандомизированных исследований. Авторы Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) месяц назад опубликовали в журнале Lancet Oncology результаты оценки качества жизни пациентов при медиане наблюдения более 12 лет.

В анализ были включены все выжившие пациенты из Швеции и Финляндии

(400 из 695), которые были распределены в группу радикальной простатэктомии или наблюдения в исследовании SPCG-4 за период с 1989 по 1999 годы. Дополнительно в контрольную группу были включены здоровые мужчины (N=281), соответствующие региону и возрасту. С помощью стандартных шкал было оценено качество жизни.

Данные анализа включили 182 (88%) из 208 пациентов в группе радикальной простатэктомии и 167 (87%) из 192 пациентов в группе наблюдения, а также 214 (76%) из 281 пациентов в дополнительной контрольной группе. У пациентов в SPCG-4 медиана наблюдения составила 12,2 года

(диапазон 7-17), а медиана возраста – 77,0 лет (диапазон 61-88). Высокая оценка качества жизни определена у 62 (35%) из 179 пациентов в группе радикальной простатэктомии, 55 (34%) из 160 пациентов в группе наблюдения и у 93 (45%) из 208 здоровых мужчин в контрольной группе. Пациенты обеих групп SPCG-4 чаще отмечали тревогу (77 [43%] из 178 и 69 [43%] из 161 пациентов), чем здоровые мужчины контрольной группы (68 [33%] из 208 мужчин; относительный риск 1,42, 95% ДИ 1,07-1,88). Частота эректильной дисфункции составила 84% (146 из 173 пациентов) в группе радикальной простатэктомии, 80% (122 из 153) в группе наблюдения

и 46% (95 из 208) в контрольной группе; частота недержания мочи составила 41% (71 из 173), 11% (18 из 164) и 3% (6 из 209), соответственно. В группе радикальной простатэктомии достоверно чаще развивалась дисфункция или недержание мочи, чем в группе наблюдения.

Таким образом, у пациентов в SPCG-4 чаще встречались симптомы, которые вызывали больший стресс, чем в контрольной группе здоровых мужчин. В группе радикальной простатэктомии частыми осложнениями операции были эректильная дисфункция или недержание мочи. В группе наблюдения осложнения были связаны с прогрессированием опухоли. Чис-

ло и тяжесть симптомов в группах SPCG-4 нарастали со временем по сравнению со здоровыми мужчинами (при обычном старении). Снижение сексуальной активности является психологической проблемой для обеих тактик ведения пациентов с РПЖ. Оценка профиля осложнений и времени их возникновения при любой стратегии является важным при обследовании каждого пациента.

Источник: E. Johansson с соавт. The Lancet Oncology, Volume 12, Issue 9, Pages 891 - 899

Впервые в России состоялась конференция «Рак и Репродукция». Итоги.

3-4 октября 2011 в Москве прошла Первая Российская конференция «Рак и репродукция», в которой приняли участие делегаты из Москвы и регионов РФ, а также специалисты из других стран: Украины, Беларуси, Казахстана, Латвии и Молдовы. Организаторами конференции выступили Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н.Блохина РАМН и Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов.

Впервые в России были обсуждены вопросы, связанные с изучением, сохранением и восстановлением репродуктивной функции у онкологических больных. Задачей конференции являлось объединение ученых различных специальностей для дальнейшего изучения нового междисциплинарного направления, целью которого является улучшение качества жизни пациентов репродуктивного возраста. В работе Конференции приняли участие видные ученые из различных регионов России, практические врачи, заведующие профильными кафедрами вузов, руководители и члены ассоциаций, представители медицинских и общественных организаций.

Программа конференции была чрезвычайно насыщена. Были представлены научные исследования в сфере изучения онкологических заболеваний на фоне существующей беременности, тактика ведения беременных пациенток с онкологическими заболеваниями, органосохраняющее лечение, фертильность онкологических больных, возможности использования современных репродуктивных технологий в онкологии. В этой связи состав докладчиков конференции был чрезвычайно разнообразен.

Сделано более 26 докладов. Помимо онкологов, с докладами выступили акушеры-гинекологи, генетики, биологи, эмбриологи, специалисты репродуктивной медицины. Впервые в работе медицинской конференции приняли участие видные специалисты в области права и этики. В плане Конференции был проведен дискуссионный Круглый стол с их участием: «Рак и репродукция - Этика и Право». В рамках конференции была проведена постерная

сессия научных докладов, представленных различными научными коллективами.

В дни конференции было проведено 5 секционных заседаний.

Открывая конференцию, руководитель научной программы д.м.н. А.А. Пароконная определила основную цель конференции, состоящую в объединении усилий специалистов медицины и биологии в развитии нового междисциплинарного направления, направленного на сохранение и восстановление репродуктивной функции.

Первая научная секция, под председательством проф. А.Ф. Урманчевой и д.м.н. А.А. Пароконной была посвящена современным методам диагностики, лечения и прогноза злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности. Выступавшие чл.-корр. РАМН проф. В.Г. Савченко, д.м.н. Л.В. Демидов, проф. А.Ф. Урманчева, д.м.н. Е.А. Демина, д.м.н. А.А. Пароконная, проф. Б.О. Толоков подчеркнули необходимость своевременной диагностики онкологического заболевания во время беременности. Докладчики особо отметили современные подходы в лечении беременных больных, позволяющие сохранять беременность и проводить соответствующее стадии заболевания комбинированное лечение, включающее полихимиотерапию.

Д.м.н. Р.Г. Шмаков ведущий специалист ФГУ НЦАГиП им В.И. Кулакова Минздрава, посвятив свой доклад тактике ведения и здоровью новорожденных у матерей с онкологическими заболеваниями, а доктор Т.Ф. Гавриленко доложила об опыте НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по изучению потомства пациентов, в детстве излеченных от онкологических заболеваний.

С докладами на секции «Радикальное лечение при сохраненной репродуктивной функции», под председательством проф. В.В. Кузнецова, выступили к.м.н. В.М. Нечушкина, к.м.н. С.М. Пронин, к.м.н. И.Ю. Давыдова, д.м.н. Л.А. Мещерякова. Докладчики представили последние оперативные разработки в онкогинекологии, ставящие своей целью не только радикализм лечения,

но и сохранение фертильности у молодых пациенток. К.м.н. А.А. Трякин, сообщив о последних методах лечения герминогенных опухолей яичка, подчеркнул необходимость сохранения полового материала больных до начала цитотоксического лечения.

Необходимость рассмотрения проблемы сохранения репродуктивных возможностей у онкологических больных с учетом результатов изучения молекулярно-биологических особенностей рака у молодых больных, была отмечена председателем следующей секции д.м.н. Л.Н. Любченко. Проф. Н.В. Чердынцева представила доклад, посвященный сопоставлению особенностей функционирования иммунной системы при злокачественных новообразованиях и беременности и выявлению иммунологических параллелей при этих процессах. Д.м.н. А.А. Лушикова и Е.В. Передереева познакомили участников конференции с фундаментальными исследованиями, направленными на изучение молекулярно-генетических особенностей рака молочной железы, ассоциированного с беременностью. Д.м.н. Л.Н. Любченко показала перспективы использования технологий пренатальной и преимплантационной диагностики при наследственных формах рака.

Второй день секционных заседаний был полностью посвящен докладам о возможности внедрения современных методов репродуктивных технологий в практику онкологов. Проф. Т.Г. Боровская из НИИ Фармакологии Сибирского отделения РАМН, представила уникальные разработки томских ученых по сравнительной экспериментальной оценке отдаленных последствий гонадотоксичности цитостатических препаратов разных групп, а проф. Т.А. Назаренко доложила о развитии нового междисциплинарного направления в медицине, получившего название «онкофертильность», и преобладающего все большее распространение в странах Европы и в США. Докладчик подчеркнула, что все большее число онкологов понимают необходимость проведения исследований в этом направлении, совместных исследований, - учеными

различных специальностей: онкологов, акушеров, эмбриологов, генетиков, психологов. Проф. Т.А. Назаренко отметила, что помимо информации о планируемых лечебных мероприятиях пациентам должны быть предоставлены сведения: как о возможной потере фертильности вследствие лечения, так и о имеющихся современных методах ее сохранения.

Доктор Н.Ю. Шарипова представила первый опыт в России по сохранению генетического материала у больных раком молочной железы. Исследования проводятся совместно онкологами из Онкологического научного центра и акушерами-гинекологами из Института Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им. им В.И. Кулакова. На сегодняшний день уже 30 женщин сохранили свой здоровый генетический материал перед началом лечения в виде криоконсервированных эмбрионов. После окончания лечения пациентки могут при желании им воспользоваться, привлекая для вынашивания плода суррогатную мать, или близкую родственницу.

К.б.н. Е.В. Абакушина на заседании секции доложила о совместном Российско-Японском исследовании по разработке метода криоконсервации ткани яичника онкологических больных, как одного из перспективных и простых в исполнении. Коллеги из Санкт-Петербурга (к.б.н. О.В. Быстрова, д.м.н. А.С. Калугина) продолжают разрабатывать варианты криоконсервации не отдельных половых клеток, а целых фрагментов яичниковой ткани, для последующей возможной аутотрансплантации их больным после проведенного лечения. Полученные российскими авторами и доложенные на конференции результаты исследований, сравнимы по масштабам с исследованиями ученых из Европы и США, которые занимаются этими разработками уже не менее десятилетия.

Доктор Д.Н. Кравченко на секции «Методы фармакопротекции репродуктивной функции у онкологических больных» отметил, что помимо методов, направленных на криоконсервацию полового материала, существует и активно развивается метод по превентивному уменьшению влияния химиотерапевтических агентов на половые клетки - метод фармакопротекции. В докладе д.м.н. Е.А. Деминой было показано, что применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона перед началом химиотерапии у больных с лимфомой Ходжкина позволило снизить частоту аменореи у молодых пациенток. К.м.н. А.А. Винокуров доложил о гонадной дисфункции и сохранении фертильности также и у мужчин с лимфомой Ходжкина.

Обсуждение итогов изучения социально-правовых и этических проблем при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических больных также являлось частью программы Конференции. Заслушав доклады к.ю.н. Ю.В. Павловой (кафедра медицинского права I МГМУ им. И.М.Сеченова) о

проблемах правового регулирования применения методов вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических больных, а также К.Н. Свитнева (компания «Росюрконсалтинг», Центр репродуктивного права и этики) о правовых и морально-этических аспектах сохранения фертильности и «отложенного» родительства при лечении онкологических заболеваний, делегаты Конференции приняли активное участие в дискуссии. Председатель Круглого стола «Рак и Репродукция - Этика и Право» проф. А.С. Акопян особо подчеркнул, что право на применение методов вспомогательных репродуктивных технологий является одним из важнейших репродуктивных прав человека, вместе с тем, темпы внедрения методов искусственной репродукции в повседневную медицинскую практику опережают развитие правовой базы в этой области, причем не только в России, но и во всем мире. Участники дискуссии отметили, что существующий закон Минздрава о запрещении применения методов вспомогательных репродуктивных технологий (в т.ч. методов ЭКО, ИКСИ и пр.), тормозит развитие нового междисциплинарного направления и требует пересмотра.

В заключительном слове д.м.н. А.А. Пароконная подвела итоги Первой Российской конференции «Рак и Репродукция», отметив, что широкий спектр обсуждаемых на конференции вопросов, несомненно, является значительным вкладом в повышение квалификации онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов и других специалистов, работающих как в области клинической онкологии, так и в области охраны здоровья женщин и детей. Благодаря представленным новым научным данным, продемонстрированным на Конференции, участники ее утвердились в необходимости развития нового направления по сохранению и восстановлению репродуктивной функции у онкологических больных. Учитывая достижения современной онкологии, позволяющие в ряде случаев определять прогноз болезни как благоприятный, нельзя лишать наших пациентов возможности иметь детей после перенесенного лечения, и ощущать полноту жизни еще долгие годы.

Несомненно, что проведенная Конференция «Рак и Репродукция» будет способствовать дальнейшей разработке практических инициатив и рекомендаций в области улучшения подходов к лечению онкологических пациентов репродуктивного возраста. Обсуждаемые вопросы позволят врачам различных специальностей расширить круг профессиональных контактов и обогатить свой опыт новыми практически знаниями и научной информацией.

Материал подготовлен:
д.м.н. Пароконная А.А.
Фотоотчет: Пароконная К.Д.

Видео лекций в свободном доступе можно посмотреть на вебсайте www.rosoncweb.ru



Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 2 раза в месяц.
Выпуск 11.2011 – тираж 2000 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.