СТРАНИЦА ПРЕДСЕДАТЕЛЯ RUSSCO С. 2

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ С. 3

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭЛЕКТРИЧЕСТВОМ С.5

ОДОБРЕНО FDA С. 9

НОВОСТИ ОНКОЛОГИИ С. 13

RUSSCO
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Официальная газета общества | Выпуск 2 • 2016

ТЕСТ НА МУТАЦИЮ ГЕНА BRAF БУДЕТ ВКЛЮЧЕН В ПРОГРАММУ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ RUSSCO

Программа молекулярно-генетической диагностики успешно реализуется Российским обществом клинической онкологии в течение 3 лет. До настоящего времени в программе проводилось тестирование изменений EGFR и ALK у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, а также RAS у пациентов с колоректальным раком.

В 2016 году в программу молекулярно-генетической диагностики RUSSCO будет включено тестирование мутаций BRAF, имеющее принципиальное значение для назначения BRAF ингибиторов для терапии метастатической меланомы.

На первом этапе 500 пациентам с метастатической меланомой, которым планируется лекарственное лечение, будет выполнено тестирование на наличие мутации методом ПЦР. Включение пациентов планируется из любого региона РФ.

Согласно результатам анализа мутаций в гене BRAF Первого Всероссийского молекулярно-эпидемиологического исследования меланомы (Г.А. Франк, Л.Э. Завалишина, Т.В. Кикиеева с соавт., Архив патологии, 2014, том 76), включившего 1035 пациентов в 7 субъектах Российской Федерации, мутации в гене встречаются в 60,6% опухолей. Результаты тестирования в российской популяции согласуются с известными данными из литературы. Так, частота мутаций в гене BRAF при меланоме, по данным разных исследователей, варьирует от 30-40 до 70%. Замена c.1799T>A (V600E) составляла подавляющее большинство мутаций в РФ и была обнаружена в 563 опухолях. Интересно, что около 10% выявленных генетических повреждений была представлена относительно редкими аллелями: V600K, V600 R, K601E и другими. В одном из исследованных образов сочетались мутации V600 E и T 599 T.

В целом мутации BRAF были выявлены в 63,6% первичных опухолей и в 54,9% при рецидиве меланомы. Из всего количества обнаруженных поломок гена BRAF (в 627 образцах) на долю мутации V600E пришлось 89,3%, а мутация V600K встречалась в 8,3% случаев, что соответствует имеющимся данным литературы. Мутации с равной частотой наблюдались у пациентов мужского и женского пола (61,4 и 60,9% соответственно). Встречаемость BRAF-мутаций в различных регионах варьировала от 49,2 до 67,9%, наибольшая частота отмечена в Восточной Сибири и Поволжье.

Определение статуса BRAF в метастатических очагах для выбора терапии метастатической меланомы рекомендуется RUSSCO (Практические рекомендации 2015) и NCCN (2016). В случае невозможности получения материала оценка изменений может проводиться в первичной опухоли.

Назначение ингибиторов BRAF у пациентов с мутацией BRAF приводит к впечатляющим результатам. Например, при использовании вемурофениба риск смерти снижается на 60% (RR=0,37), а риск прогрессирования и смерти - на 70% (RR=0,26) по сравнению с дакарбазином (Chapman et al. NEJM 2011). Достоверные преимущества в выживаемости без прогрессирования - главном критерии в исследовании - выявлены для дабрафениба по сравнению с химиотерапией (HR=0,3; Hauschild et al. JCO 2012). Следовательно, оценка мутации помогает повысить эффективность лечения этих пациентов и тестирование методом ПЦР должно проводиться.



ПОДАЧА ТЕЗИСОВ НА КОНГРЕСС ESMO!

7-11 ОКТЯБРЯ 2016
КОПЕНГАГЕН, ДАНИЯ

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

11 мая 2016	Прием тезисов заканчивается
30 июня 2016	Предварительная регистрация завершается
31 августа 2016	Регистрация со скидкой закрывается

24 ФЕВРАЛЯ 2016 СОСТОЯЛОСЬ ЗАСЕДАНИЕ ПРАВЛЕНИЯ ОБЩЕСТВА

На очередном заседании Правления RUSSCO рассматривалось несколько вопросов, таких как обучение патологов с целью повышения качества программы молекулярно-генетической диагностики, участие Общества в формировании списка ЖНВЛП в 2016 году, организация семинара для главных врачей и главных специалистов, мероприятие председателей рабочих групп по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, организация региональных мероприятий, сертификация мероприятий RUSSCO, открытие новых отделений Общества, работа Комитета молодых онкологов, взаимодействие с международными профессиональными организациями.

Но главной темой стало обсуждение Российского онкологического конгресса 2016, который состоится в Крокус Экспо в Москве 15-17 ноября 2016 года. «Конгресс проводится в 20-й раз и является юбилейным, поэтому его программа и организация должны быть особенными», – решили члены Правления.

Предварительная научная программа является насыщенной и расширенной по сравнению с предыдущим годом. Большое внимание будет отведено как достижениям онкологической науки в мире, так и российской науке, проектам научных институтов, в рамках конгресса состоятся различные конкурсы и награждения. Конгресс посетят известнейшие ученые с мировым именем, будут организованы международные сессии. Исполнительному комитету рекомендовано открыть прием предложений членов Общества по программе конгресса.

Сессия устных и постерных докладов по принятым тезисам также пройдет на конгрессе. Подать тезисы можно на сайте конгресса.

RUSSCO ПРОДОЛЖИТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ESMO

С момента подписания Меморандума в 2014 году Российское общество клинической онкологии активно взаимодействует с Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Правлением RUSSCO было решено предложить Национальному представителю ESMO в России, д.м.н. А.А. Трякину провести переговоры с ESMO по поводу совместной сессии на Российском онкологическом конгрессе, организовать стенд RUSSCO на конгрессе ESMO 2016 в Копенгагене, назначить председателя Комитета молодых онкологов RUSSCO, к.м.н. А.С. Тюляндину представителем молодых онкологов в ESMO (ESMO Young Oncologists) и поручить ей обсуждение сотрудничества в рамках обучения молодых специалистов, а также возможного выделения грантов ESMO.

Напомним, что для членов RUSSCO установлен специальный членский взнос в ESMO – 75 евро в год. Члены Комитета молодых онкологов RUSSCO получают бесплатное членство в ESMO сроком на 1 год.

Грант для участия в Preceptorship-Courses ESMO для молодых онкологов – подача до 1 апреля 2016 года

ESMO совместно с Комитетом молодых онкологов RUSSCO проводят конкурс на выделение гранта, покрывающего участие молодого онколога в образовательном практическом курсе ESMO «Опухоли ЖКТ», который пройдет 6-7 июля в Праге (Чехия). Подробности и подача на сайте www.rosoncoweb.ru

ВЛИЯНИЕ МАММОГРАФИЧЕСКОГО СКРИНИНГА И АДЪЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НА СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Тюляндин Сергей Алексеевич
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Мы являемся свидетелями стойкого постоянного снижения смертности от рака молочной железы в развитых странах, несмотря на стабильный или даже возрастающий уровень заболеваемости. Например, в США смертность от рака молочной железы за период 1990-2010 гг. уменьшилась с 33,0 до 21,3 на 100 000 женского населения или на 36% [1]. Это снижение совпало с внедрением в клиническую практику маммографического скрининга раннего рака молочной железы и адъювантной терапии.

Первоначально скринингу приписывалась основная роль в этом снижении. Проведенные многочисленные рандомизированные исследования с включением большого количества женщин показали, что в группе маммографического скрининга у женщин в возрасте 50-69 лет достоверно снижается смертность от рака молочной железы по сравнению с группой контроля [2]. Это снижение в среднем составляло 20-25% в различных исследованиях. Проведение скрининга у женщин в возрасте моложе 50 лет и старше 70 лет не принесло убедительных доказательств снижения смертности в этих возрастных группах. На основании этого скрининг раннего рака молочной железы был рекомендован для клинической практики, и многие развитые страны инициировали национальные программы маммографического скрининга. Но еще 10 лет назад группа американских исследователей проанализировала результаты рандомизированных исследований по скринингу рака молочной железы и пришла к выводу, что из 20-25% снижения смертности маммографический скрининг ответственен только лишь за половину [3]. Вторая половина снижения смертности обеспечивается современной эффективной адъювантной гормоно- и химиотерапией, а также адъювантной лучевой терапией. Главный вывод из этого анализа заключался в синергизме скрининга и лечения, что требует наличия инфраструктуры и средств для проведения адъювантной терапии, прежде чем начинать национальную программу скрининга. Использование только скрининга без адъювантной терапии или адъювантной терапии без скрининга способно лишь стабилизировать смертность, но не уменьшить ее.

Последующие годы принесли новые сведения об эффективности скрининга. Известно, что эффективность метода, оцененного в рандомизированных исследованиях, может существенно снижаться при переносе в рутинную клиническую практику. Этим объясняется интерес к эффективности национальных программ скрининга, осуществляемых вне рамок рандомизированных исследований. Одним из первых такой анализ был проведен в Норвегии, в которой национальная программа маммографического исследования каждые 2 года была инициирована в 1996 году для женщин в возрасте 50-69 лет [4]. За последующие 9 лет смертность от рака молочной железы в группе скрининга снизилась на 7,2 (10%) на 100000 женского населения, у женщин, не вошедших в программу скрининга, – на 4,8. Авторы сделали вывод о существенном (в 2 раза) снижении эффективности программы маммографического скрининга в рамках национальной программы по сравнению с рандомизированными исследованиями. Снижение смертности одновременной отмечается и у женщин, не участвующих в программе скрининга. При анализе снижения смертности в группе скрининга на его долю приходится лишь одна треть (2,4), в то время как современное лечение ответственно за остальные две трети снижения.

В чем причина снижения эффективности скрининга при переносе в рутинную практику? Их несколько. В рандомизированных исследованиях участвуют мотивированные женщины, подписавшие информированное согласие и, в большинстве своем, строго следующие графику выполнения маммографии. В рутинной практике маммография рекомендуется всему женскому населению данной возрастной группы, и многие женщины не имеют достаточной мотивировки выполнения исследования с периодичностью каждые 2 года. Это приводит к снижению эффективности скрининга. С другой стороны, создание сети для проведения маммографического скрининга и повсеместное распространение информации о необходимости скрининга приводят к тому, что многие женщины, официально не участвующие в скрининге, в реальности выполняют маммографию с определенной периодичностью. Это уменьшает разницу в снижении смертности между группой скрининга и не участвующими в скрининге. Есть еще и третья причина. В рандомизированных исследованиях группа скрининга обычно проходила маммографию в крупных специализированных онкологических учреждениях и в случае возникновения рака молочной железы получала лечение в этом же месте с участием квалифицированных специалистов. Контрольная группа обычно наблюдалась в лечебных учреждениях по месту жительства, и в случае возникновения рака молочной железы гораздо меньшее число больных получало лечение в специализированных центрах. Лечение в квалифицированных учреждениях приводило к меньшей смертности больных в группе скрининга по сравнению с контрольной, что увеличивало разницу в снижении летальности. При проведении национальной программы скрининга наблюдение женщин проводится по месту жительства и примерно равная пропорция больных раком из группы скрининга и группы, не участвующей в скрининге, получает лечение в специализированных академических центрах. Это элиминирует разницу в результатах лечения, зависящую от места его проведения.

Существует еще одна проблема эффективности скрининга как методики. Проводя скрининг, мы надеемся на более раннее выявление рака молочной железы, что неминуемо должно привести к увеличению частоты ранних раков (и это наблюдается) и уменьшению частоты рака молочной железы III-IV стадий, которые ответственны за смертность от этого заболевания. Однако данные американского канцеррегистра демонстрируют лишь незначительное снижение частоты позднего рака молочной железы в группе скрининга, эта частота составляла 47,6 в 1990 году и 44,1 в 2011 году в пересчете на 100000 женского населения [5]. А частота метастатического рака в момент постановки диагноза не изменилась за этот период времени. Объясняя это, можно ссылаться на недостаточную эффективность маммографии в выявлении опухолевых образований в молочной железе, особенно в случае повышенной плотности ее ткани. Но наиболее убедительным объяснением происходящего являются различия в биологических свойствах рака молочной железы. Рак молочной железы – гетерогенное заболевание, часть опухолей представляют собой дифференцированные раки с медленным течением и поэтапным метастазированием согласно Халстеду. Другая часть относится к низкодифференцированным ракам с быстрым развитием отдаленного метастазирования согласно системной теории Фишера. Маммография способна диагностировать на более ранних этапах биологически благоприятные раки с медленным течением и поэтапным метастазированием и не способна выявлять агрессивные формы с ранним метастазированием.

Таким образом, скрининг в общей популяции женщин теряет часть своей эффективности в сравнении с рандомизированными исследованиями и не способен уменьшить число больных с поздними стадиями, особенно с отдаленными метастазами. За счет чего же происходит достоверное, значительное снижение смертности? NCI (Национальный институт рака США) проанализировал влияние скрининга и лечения на снижение смертности от рака молочной железы [6]. Ученые исходили из гипотезы, что если скрининг ответственен на 100% за это снижение, тогда у больной, у которой диагноз поставлен в 1973-1979 гг. (когда еще не было адъювантной терапии), и у больной такого же возраста, с таким же размером опухоли, стадией и рецепторным статусом, диагностированным в 2005-2010 гг., риск смерти от рака молочной железы должен быть одинаковым. Если он различается, то тогда за это различие ответственно современное лечение, основу которого составляет системная адъювантная терапия. Оказалось, что для женщин моложе 70 лет размер первичной опухоли и стадия (что зависит от скрининга) и рецепторный статус ответственны лишь за 17% снижение смертности в течение первых 5 лет после постановки диагноза, в то время как лечение ответственно за 87% снижение риска смертности. У больных старше 70 лет размер первичной опухоли, стадия и рецепторный статус играли большее значение в снижение смертности, они ответственны за 49% снижение у больных с N0 и 38% – у больных с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (N+). Таким образом, в популяции женщин, которым рекомендован скрининг (старше 50 лет и моложе 70 лет), основной причиной снижения риска смерти от рака молочной железы являются современные методы лечения, в частности, адъювантная лекарственная системная терапия.

Обсуждая (пока только обсуждая в течение последних 25 лет) национальную программу скрининга, многие руководители видят в этом панацею для снижения смертности от рака молочной железы, которая в России еще и не начинала снижаться. Мировой опыт показывает, что это не так. Внедряя скрининг, облегчая возможность женщинам выполнить маммографию, мы должны понимать, что это только первый шаг в правильном направлении. Для того чтобы этот шаг в конечном итоге приводил к снижению смертности, программы скрининга должна сопровождаться параллельным развитием онкологической службы, ответственной за морфологическую постановку диагноза, выполнение адекватного хирургического вмешательства и проведение современной конформной лучевой терапии в случае ее необходимости. Важнейшим лечебным компонентом, обеспечивающим успех скрининговых программ, является адъювантная лекарственная терапия, направленная на элиминацию микрометастазов и уменьшение частоты прогрессирования и смерти от рака молочной железы. Без всех этих составляющих выполнение только маммографического скрининга неспособно существенно повлиять на показатели смертности.

Литература

1. Narod SA, Iqbal J, Miller A. Why have breast cancer mortality rates declined? J. CancerPolicy 2015, 5: 8-17.

2. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast cancer screening – viewpoint of the IARC working group. N. Engl. J. Med. 2015, 372: 2353-2358.

3. Berry DA, Corin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N.Engl. J. Med. 2005, 353: 1784-92.

4. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami H-O. Effect of screening mammography on breast cancer mortality in Norway. N. Engl. J. Med. 2010, 363: 1203-1210.

5. Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in Metastatic breast and prostate cancer – lessons in cancer dynamics. N. Engl. J. Med. 2015, 373: 1685-1687.

6. Park J-H, Anderson WF, Gail MH. Improvements in US breast cancer survival and proportion explained by tumor size and estrogen-receptor status. J. Clin. Oncol. 2015, 33: 2870-2876.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ПРОВЕДЕННОЕ В ПРОЦЕССЕ БЕРЕМЕННОСТИ, НЕ ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА

Возникновение злокачественных опухолей на фоне беременности, по счастью, редкое событие. В США частота постановки диагноза рака на фоне беременности составляет 1 случай на 1000 новорожденных. Это, в первую очередь, является причиной того, что акушеры и онкологи, которые наблюдают, лечат и родоразрешают больную мать, а также педиатры, которые затем наблюдают новорожденных, плохо ориентируются в данной проблеме. Считается, что проведение противоопухолевого лечения (операция, лучевая терапия и особенно химиотерапия) может нанести непоправимый вред плоду, являясь причиной врожденных уродств или возникновения других патологий после рождения. Поэтому до недавнего времени, по крайней мере, в России, в случае диагностирования злокачественной опухоли у беременной основной рекомендацией было прерывание беременности с последующим началом противоопухолевой терапии. Однако все большое число женщин с диагнозом злокачественная опухоль отказывается от прерывания беременности и имеет намерение выносить и родить в срок. В этом случае, откладывая начало противоопухолевого лечения до момента родоразрешения, мы ухудшаем прогноз больной и возможность достижения излечения. Вследствие этого в мире многие клиники начали выполнять противоопухолевое лечение, начиная со второго триместра беременности. Специалисты не отмечают, что дети, рожденные у таких матерей, существенно отличаются от детей, рожденных после нормальной беременности. Вместе с тем, у беременных женщин с диагнозом злокачественная опухоль само заболевание, диагностические исследования, противоопухолевое лечение и повышенный уровень материнского стресса могут негативно сказаться на развитии плода. Противоопухо-

Продолжение на стр. 3

Начало на стр. 2

левые препараты способны в определенной степени проникать через плаценту в кровоток плода и негативно влиять на клеточное деление формирующихся органов и тканей.

В ноябрьском номере New England Journal of Medicine коллеги из университетского госпиталя Leuven (Бельгия) опубликовали результаты обследования 129 детей, рожденных от матерей с диагнозом злокачественная опухоль на фоне беременности, и такого же числа детей, родившихся от здоровых матерей. 96 (74%) матерей в процессе беременности получали химиотерапию (отдельно или в сочетании с операцией или лучевой терапией), у 13 (10%) выполнено только оперативное лечение, 2 получали лечение интерфероном или трастузумабом и 14 (11%) женщинам противоопухолевое лечение не проводилось.

Медиана продолжительности беременности, в результате которой произошло родоразрешение, составила 36 (27-41) недель. Всего 79 (62%) детей родились в ранние сроки по сравнению с 8% детей, родившихся от здоровых матерей. Из них 11 детей родились в сроки 27-31,9 недель, 16 детей – между 32 и 33,9 неделями и 52 – между 34-36,9 неделями. Медиана веса новорожденных составила 2705 г (720-4690), частота новорожденных с пониженным весом у больных матерей и здоровых женщин была 22% и 15% соответственно (p=0,16). Частота врожденных мальформаций, а также оценка неврологического статуса новорожденных была одинаковой в обеих группах.

При медиане возраста детей, рожденных от больных матерей, 22 (12-42) месяца авторы провели кардиологическую оценку и оценку когнитивного развития. Показано, что когнитивная функция была одинаковой в группах детей, родившихся от больных и здоровых матерей, и зависела от возраста ребенка. При углубленном кардиологическом обследовании не было выявлено существенных отклонений в группе детей, рожденных от матерей с наличием злокачественной опухоли.

Таким образом, авторы заключают, что дети, рожденные от матерей, у которых диагноз злокачественной опухоли был поставлен на фоне беременности и большинство из которых получили противоопухолевое лечение, по своим физическим и умственным способностям не отличаются от сверстников своего возраста, рожденных от здоровых женщин. Данные результаты являются еще одним свидетельством целесообразности проведения противоопухолевого лечения у беременных женщин, начиная со второго триместра и родоразрешения, желательно в срок не ранее 34 недель. Это лечение требует слаженной совместной работы онкологов, акушеров и педиатров по планированию не только противоопухолевого лечения больной матери, но и родоразрешения в оптимальные для плода сроки.

Литература

Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcomes after maternal cancer diagnosed during pregnancy. N.Engl. J. Med. 2015, 373: 1824-34.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ — «THE LONG AND WINDING ROAD». СОВМЕСТНЫЙ СЕМИНАР-ТРЕНИНГ МЗ РФ И GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK (G-I-N)



Моисеенко Фёдор Владимирович, Санкт-Петербург

В начале февраля 2016 года на площадке, организованной совместными усилиями Министерства Здравоохранения РФ и Американской врачебной ассоциации (American College of Physicians) – одной из крупнейших врачебных организаций в США, включающей более 140 000 специалистов, был проведен мастер-класс, посвященный методам разработки и применения клинических рекомендаций. Для участия в мастер-классе были привлечены как представители профессиональных медицинских сообществ России, в том числе и RUSSCO, так и сотрудники государственных структур, таких как, например, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). В качестве преподавателей в мастер-классе приняли участие Timothy Wilt, MD, MACP, Russ Harris, MD, FACP, Amir Qaseem, MD, PhD, MHA, FACP.

В течение двух дней были обсуждены вопросы этапного подхода к выработке основанных на клинических доказательствах рекомендаций. Так, стандартный принятый в западных странах подход включает разработку системного обзора имеющихся клинических данных с последующим формированием на его основании рекомендаций. Данный подход, по оценке зарубежных специалистов, довольно трудо- и ресурсоемок. Формирование одного системного обзора требует непрерывной работы команды из 5-7 специалистов и 3-4 сотрудников, обеспечивающих подбор и организацию информации, а также взаимодействие между специалистами в течение 12-14 месяцев. Последующий этап формирования непосредственных клинических рекомендаций требует слаженной работы не менее 5 высококлассных специалистов.

Альтернативным подходом к формированию национальных клинических рекомендаций может быть адаптация рекомендаций, принятых в других странах. Данный подход может быть использован при отсутствии существенных отличий в эпидемиологии заболевания и национальном составе страны, адаптирующей рекомендации от страны, их разработавшей.

В итоге вопрос необходимости разработки и постоянной модификации отечественных клинических рекомендаций был активно поддержан всеми участниками мастер-класса.

Отдельно в рамках обсуждения был рассмотрен вопрос внедрения повсеместного использования рекомендаций в клинической практике. На настоящий момент в здравоохранении РФ это проблемный момент. По мнению зарубежных коллег, вслед за внедрением отечественных рекомендаций необходимо разработать и инициировать целый ряд мероприятий по оценке непосредственного использования рекомендаций в клинической практике на местах, а также изучить влияние их применения на показатели качества медицинской помощи. Важным моментом, озвученным в этой связи и являющимся в известной степени уникальным для России, является разный уровень обеспечения как инструментальной диагностической и лечебной базой, лекарственными препаратами, так и высокоспециализированными кадрами в различных регионах нашей страны. В этой связи довольно обоснованным является включение в рекомендации различных объемов медицинской помощи, названных, например, в рекомендациях RUSSCO «оптимальными» и «минимальными», позволяющих оказывать больным наиболее обоснованную клиническими данными помощь в соответствии с уровнем материального обеспечения отдельно взятого региона. Учет подобной вариабельности, по мнению участников мастер-класса, является одним из важнейших условий модернизации системы оказания медицинской помощи. Осознав и озвучив невозможность обеспечения одинакового уровня помощи в различных регионах (что абсолютно актуально, в том числе, и для таких экономически благополучных стран как США), с одной стороны, система здравоохранения получит обоснованные направления для улучшения, с другой стороны, все больные будут получать наиболее оптимальную помощь в рамках экономических возможностей каждого из регионов.

Также на форуме по инициативе главного терапевта РФ Александра Григорьевича Чучалина и при поддержке Министерства Здравоохранения РФ была сформирована рабочая группа для включения РФ в состав Guidelines International Network.

ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ RUSSCO НА КОНГРЕССЕ ASCO

ЧИКАГО
3 июня 2016
Начало: 17:00

Место проведения: Radisson Blu Aqua Hotel Chicago

Адрес: 221 N Columbus Dr, Chicago

Бесплатный автобус из конгресс-центра McCormick: номер маршрута будет уточнен.

По единогласному мнению участников прошлых симпозиумов RUSSCO в рамках конгресса ASCO оптимальным форматом является симпозиум-навигатор: «Какие сессии нужно посетить на конгрессе ASCO?». Это помогает участникам сориентироваться в обширной программе мероприятия и выбрать самые интересные симпозиумы и сессии.

Российское общество клинической онкологии приняло решение повторить формат такого симпозиума в 2016 году.

Симпозиум-навигатор состоится в рамках ежегодного конгресса ASCO 3 июня 2016 года (начало в 17:00) в гостинице Radisson Blu Aqua Hotel Chicago (Чикаго). Вход свободный.

По окончании состоится дружеский ужин.



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

МОСКВА
14-15 апреля
2016

Конференция RUSSCO
ОПУХОЛИ ЖКТ – КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Место проведения:
Гостиница Интерконтиненталь Москва Тверская
(InterContinental Moscow Tverskaya),
Конференц-зал «Родченко»,
г. Москва, ул. Тверская, 22
(ст.м. Тверская, Пушкинская, Чеховская).

rosoncoweb.ru

АОР Ассоциация Онкологов России

ASCO®

ESTRO

«ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭЛЕКТРИЧЕСТВОМ…» СЛИШКОМ ОРИГИНАЛЬНО, ЧТОБЫ БЫТЬ ПРАВДОЙ?



Жуков Николай Владимирович
ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, Москва



До недавнего времени наш противоопухолевый арсенал был представлен тремя основными методиками: хирургия, лучевая терапия и лекарственное лечение. Кроме этого использовались различные методы абляции, однако они представляли собой методы контактной физической (химической) деструкции локальных опухолевых очагов и идеологически не сильно отличались от хирургии.

Однако в 2012 году совершенно незаметно для широкой онкологической общественности появился новый метод терапии, потенциально претендующий на небольшую революцию в области лечения злокачественных опухолей. Сдержанная реакция онкологов на обнародование первых результатов исследований эффективности и безопасности этого метода была предсказуема, ибо он принципиально отличался от всех ранее известных подходов, а его «теоретическая база» не укладывалась в наше сознание, привыкшее к трем основным доступным методам лечения.

Новый же метод предусматривал использование для лечения злокачественных новообразований низкоинтенсивных переменных электрических полей. В качестве механизма противоопухолевого воздействия, наличие которого было подтверждено в экспериментах in vitro и in vivo, авторы методики называли возможность электрических полей определенной частоты нарушать образование и функционирование веретена деления, а также вызвать направленное смешение внутриклеточных субстратов и органелл [1]. Оба механизма связаны с воздействием электрических полей на внутриклеточные молекулы-диполи (молекулы, имеющие разноименные заряды на полюсах и способные менять ориентацию в пространстве под воздействием электрических полей). За избирательность же действия полей отвечает «правильный» подбор их частоты и интенсивности с учетом опухоли и окружающих ее тканей. Как показали дальнейшие исследования, избирательность метода действительно оказалась на высоте (воздействие практически лишено побочных эффектов, характерных для других видов противоопухолевой терапии) [2], однако первые сообщения о «лечении электричеством» все же были восприняты большинством онкологов скептически.

В качестве первой и до недавнего времени единственной мишени нового метода разработчики выбрали глиобластому – практически всегда фатальную опухоль головного мозга, с очень ограниченным арсеналом доступных лечебных опций. В настоящее время инициальное лечение глиобластомы предполагает максимально возможную циторедукцию с последующей химиолучевой терапией (лучевая терапия до 60 Гр с одновременным применением темозоломида) и адъювантную терапию темозоломидом [3]. Несмотря на то, что по сравнению с отсутствием лечения такой подход позволяет значимо продлить жизнь больных, у подавляющего большинства пациентов он все же не приводит к излечению. По данным различных источников медиана выживаемости больных глиобластомой с момента первоначального диагноза составляет от 12 до 18 месяцев, 5-летняя выживаемость не превышает 10%. При развитии рецидива или нечувствительности к инициальной терапии лечебные опции еще более ограничены – различные режимы химиотерапии, бевацизумаб с или без дополнительного локального лечения (при возможности), обеспечивающие медиану выживаемости, не превышающую 5-9 месяцев. [4, 5].

Для лечения больных рецидивами глиобластомы и было впервые применено устройство, генерирующее «противоопухолевые» электрические поля, получившее название Novo TTF-100A (TTF – tumor treating fields). Устройство (рис. 1, 2) представляет собой носимый генератор электрических полей, соединенный проводами со специальным «шлемом» (состоящим из 12 сменных наружных электродов), который передает поля на зоны воздействия.

Для обеспечения лечебного эффекта необходимо практически круглосуточное ношение устройства, что позволяет оказать постоянное воздействие на опухоль.

Как ни странно, в отличие от многих устройств, применяемых в онкологии, но использующих более привычный механизм воздействия, перед внедрением в клиническую практику Novo TTF-100A был подвергнут рандомизированным клиническим испытаниям для сравнения с ранее существовавшими методиками. К примеру, различные «сверхновые» устройства и методики для лучевой терапии (протонная терапия, IMRT, IGRT) и хирургии (роботы-хирурги, интраперитонеальная гипертермия и т.д.) при многих заболеваниях были внедрены в клиническую практику без проведения рандомизированных исследований (а иногда даже несмотря на наличие рандомизированных исследований, свидетельствующих об отсутствии преимуществ по сравнению с ранее существовавшими методиками).

В первом исследовании, оценивавшем эффективность и безопасность Novo TTF-100A, были рандомизированы больные с супратенториально расположенным рецидивом или прогрессированием глиобластомы после лечения, в обязательном порядке включавшего лучевую терапию с или без конкурентной/адъювантной химиотерапии. Количество линий предшествующего лечения не ограничивалось. Для включения в исследование больные должны были находиться в относительно удовлетворительном состоянии (индекс Карновского 70 и выше) и не иметь имплантируемых электронных устройств (включая шунты, помпы и т.д.). Пациенты (n=237), отвечающие критериям отбора, были рандомизированы на использование Novo TTF-100A (ежедневно, 22 часа в сутки и более) или терапию по выбору врача. Более 80% больных находились во 2 и более рецидиве заболевания, почти 90% получали темозоломид в процессе химиолучевого лечения и/или адъювантной терапии, 20% ранее получали бевацизумаб. Многие пациенты имели значимый объем опухолевых очагов – медиана наибольшего размера опухоли на момент рандомизации составляла более 5 см. В контрольной группе (терапия по выбору врача) 97% больных в качестве лечения получили химиотерапию (монотерапия или комбинированные режимы).

При медиане наблюдения 36 месяцев результаты лечения в обеих группах оказались практически сопоставимы. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) больных, использовавших Novo TTF-100A, составила 2,2 против 2,1 месяца в контрольной группе (P=0,16). Медиана общей выживаемости составила 6,6 против 6,0 мес. соответственно (P=0,27). При этом объективные ответы (полная и частичная ремиссия) на лечение чаще наблюдались в группе больных, использовавших Novo TTF-100A – 15% против 9,6% в контрольной группе соответственно. Все три пациента, достигшие полной ремиссии, были из группы Novo TTF-100A.

Терапия с использованием устройства хорошо переносилась, побочные эффекты, ассоциированные с применением Novo TTF-100A, в основном были представлены местным раздражением в области наложения электродов. В то же время, несмотря на тенденцию к улучшению отдельных параметров качества жизни, различия и

Продолжение на стр. 7

Начало на стр. 5

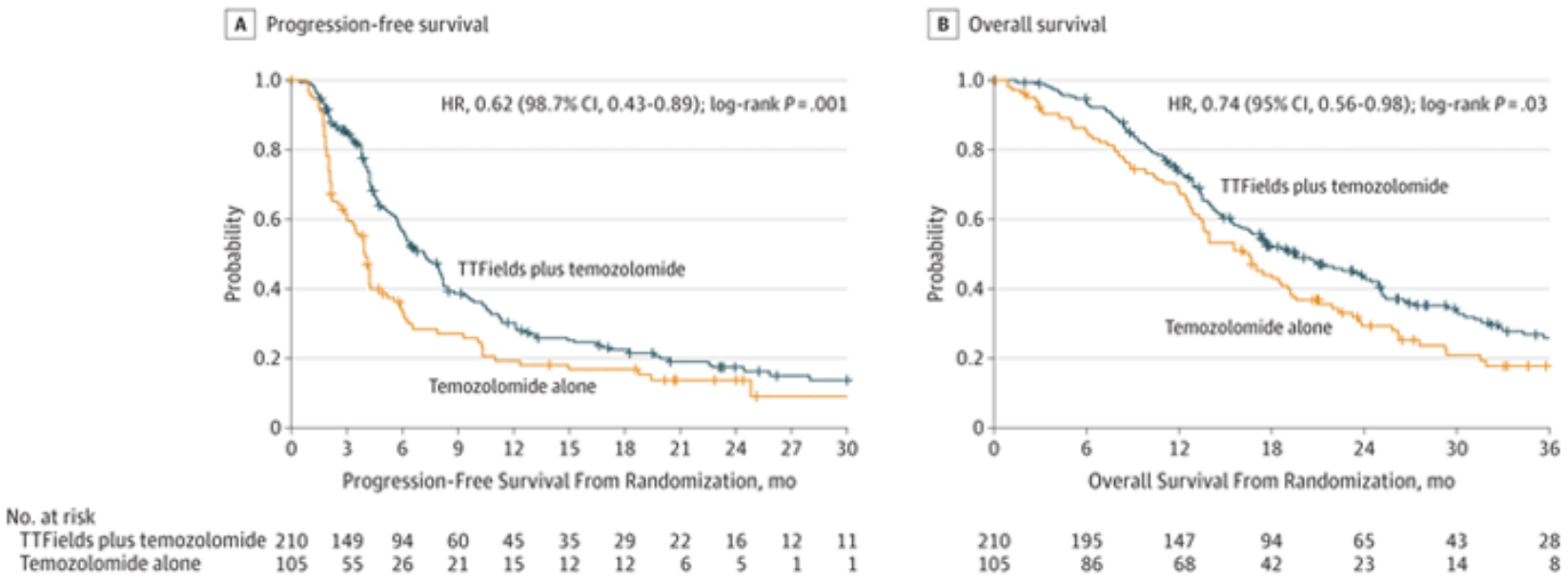
по этому показателю не достигли статистической значимости. Безусловно, результаты этого исследования нельзя назвать выдающимися в отношении эффективности – оно лишь показало эквивалентность нового метода ранее существовавшему (и, стоит признать, малоэффективному) методу лечения подобных пациентов. Однако эти доказательства были приняты регулирующими органами США: устройство получило одобрение FDA для клинического применения [6] и в качестве возможной лечебной опции было включено в рекомендации уважаемых онкологических сообществ (включено в качестве возможной опции в рекомендации NCCN, хотя и с категорией 2B).

Однако история имела продолжение. В 2014 году на ежегодной конференции нейроонкологов (Society for Neuro-Oncology (SNO) Annual Meeting) были доложены и опубликованы в виде абстракта [7] промежуточные результаты многоцентрового (83 центра из 12 стран) рандомизированного исследования III фазы, оценивавшего эффективность и безопасность использования Novo TTF-100A в качестве компонента стандартной адъювантной терапии глиобластом (параллельно с адъювантным приемом теомозоломида).

Исследование предусматривало, что пациенты после проведения стандартной терапии (максимально возможная циторедуктивная операция, лучевая терапия конкурентно с темозоломидом) будут рандомизированно распределяться (2:1) на получение адъювантной терапии темозоломидом с или без одновременного использования NovoTTF-105A. Первичной целью исследования была выживаемость без прогрессирования, вторичной – общая выживаемость. Критерии отбора подразумевали наличие гистологически подтвержденного диагноза глиобластомы (по классификации ВОЗ), возраст старше 18 лет, проведение адекватного предшествующего лечения, статус Карновского 70% и выше, предполагаемую продолжительность жизни как минимум 3 месяца. Доза кортикостероидов, принимаемых пациентами, должна была быть стабильна или уменьшаться перед включением, время, прошедшее с момента окончания лучевой терапии, должно было быть >29, но <49 дней.

Характеристики пациентов были сопоставимы между собой – средний возраст составил 57 и 58 лет для группы комбинированной терапии и монотерапии темозоломидом, выраженность циторедуктивной хирургии составила 89% и 90% соответственно. У 60% больных в обеих группах был определен статус метилирования промотора MGMT, который оказался метилирован у 39% и 41% больных соответственно.

Исследование было приостановлено в силу явного преимущества экспериментальной группы после первого запланированного промежуточного анализа результатов лечения первых 315 включенных пациентов (210 в группе с использованием комбинированной адъювантной терапии и 105 в группе монотерапии темозоломидом), наблюдавшихся на протяжении не менее 18 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,1 мес. в группе комбинированной терапии против 4,0 мес. в группе монотерапии теомозоломидом (HR=0,63; P=0,001). Медиана общей выживаемости составила 19,6 против 16,6 мес. соответственно (HR=0,75; P=0,034). Двухлетняя выживаемость была 43% в группе комбинированной терапии против 29% у больных, получавших только темозоломид. Наиболее частым нежелательным явлением от использования NovoTTF-105A было раздражение кожи в области контакта с электродами, встречавшееся у 45% больных, но имевшее умеренный характер у подавляющего большинства из них. В последующем результаты исследования были доложены на конференции ASCO 2015, вновь опубликованы в виде абстракта и, наконец, в виде статьи в высокорейтинговом журнале американской медицинской ассоциации JAMA [8]. На момент подачи статьи медиана наблюдения за больными составляла 18 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования, кривые выживаемости, представленные в статье, выглядят достаточно впечатляюще с учетом заболевания, о котором идет речь (рис. 3).



Несмотря на ряд сомнений, например, отсутствие ослепления в дизайне обоих исследований, потенциальном конфликте интересов – ряд исследователей являются акционерами компании, владеющей NovoTTF-105A, и по-прежнему неоднозначной оценке данного подхода рядом зарубежных экспертов, данная тема показалась нам крайне интересной и заслуживающей изложения. Тем более что еще в 2012 компания анонсировала начало и проведение исследования в области лечения других злокачественных опухолей.

И вот к моменту, когда заметка была уже почти готова, но оставались сомнения в целесообразности ее публикации, появилось сообщение о потенциальной эффективности устройства для лечения больных раком поджелудочной железы. В небольшом исследовании PANOVA, включившем 20 больных местно-распространенным, нерезектабельным или метастатическим раком поджелудочной железы, устройство использовалось одновременно с еженедельными введениями гемцитабина в стандартном для данного заболевания режиме (1250 мг/м2, еженедельно, 7 недель, затем 1, 8 и 15 дни каждые 28 дней). На фоне проводимой терапии у 30% больных было отмечено достижение частичной регрессии, еще у 30% – стабилизации процесса, медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,3 мес., общей выживаемости 14,9 мес., год и более прожили 53% больных [9]. При непрямом сравнении эти данные выглядят гораздо более многообещающими, чем результаты использования гемцитабина в одном из современных исследований III фазы при раке поджелудочной железы, где медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,7 мес., общей выживаемости – 6,7 мес., а один год пережили лишь 22% больных [10].



Безусловно, в отношении рака поджелудочной железы это лишь очень предварительные данные, но все же, как нам кажется, уже сейчас можно с уверенностью сказать, что в ближайшее время в руках онкологов возможно появится принципиально отличный от всех ранее существовавших метод лечения злокачественных новообразований. И дальше стыдливо обходить молчанием эту тему, пожалуй, не стоит, даже если мы не совсем понимаем, как работает данный вид терапии.

Литература:

1. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, ... & Palti Y. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. Cancer research. 2004. 64(9): 3288-3295.

2. Pless Miklos and Uri Weinberg. Tumor treating fields: concept, evidence and future. Expert opinion on investigational drugs. 2011. 20.8: 1099-1106.

3. Stupp R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. New England Journal of Medicine. 2005. Vol.52, №10, P.987-996.

4. Deen DF, Chiarodo A, Grimm EA, et al. Brain Tumor Working Group Report on the 9th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Organ System Program, National Cancer Institute. J Neurooncol. 1993. 16: 243-272.

5. McLendon RE, Halperin EC. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? Cancer. 2003. 98: 1745-1748.

6. www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100034c.pdf

7. Stupp R, Wong E, Scott C, et al. Interim analysis of the EF-14 trial: a prospective, multicenter trial of NovoTTF-100A together with temozolomide compared to temozolomide alone in patients with newly diagnosed GBM. Presented at: 19th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology; November 13-16, 2014, Miami, FL.

8. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, ... & Barnett GH. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA. 2015. 314(23): 2535-2543.

9. Gastrointestinal Cancers Symposium (GICS) 2016: Abstract 269. Presented January 22, 2016.

10. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, ... & Harris M. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. New England Journal of Medicine. 2013. 369(18): 1691-1703.

ОДОБРЕНО FDA

FDA ОДОБРИЛО ЭРИБУЛИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ЛИПОСАРКОМЫ

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к одним из наиболее серьезных злокачественных заболеваний человека. Опухолевые клетки при этом поражают первичную мезенхиму, дающую впоследствии начало образованию соединительной ткани, сухожилий, мышц, связок и пр. По данным Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) в 2014 г. в стране было диагностировано 12 000 случаев СМТ. Первичная опухоль при этом может находиться в различных областях тела, но излюбленными местами локализации СМТ являются голова, шея, верхние и нижние конечности, туловище и живот. Особенностью СМТ является частое гематогенное метастазирование (24-52,6%) и значительно реже – лимфогенное (2,9-10%).

Несмотря на то, что СМТ являются относительно редкими онкологическими заболеваниями, составляющими 1% от всех злокачественных новообразований, высокая частота метастазирования, также как и высокая вероятность рецидива после проведенного лечения, привлекает к данной патологии дополнительное внимание исследователей и врачей. В настоящее время описано более 30 различных гистологических типов СМТ. Критерии точного определения клеточного источника той или иной опухоли до сих пор остаются предметом споров между гистопатологами.

Одним из видов СМТ является липосаркома – злокачественная опухоль, возникающая из клеток жировой ткани. Наиболее часто первичный очаг обнаруживается на бедре и в забрюшинном пространстве у лиц в возрасте 50-65 лет. Некоторые липосаркомы растут очень медленно, другие – отличаются быстрым ростом. Несмотря на проводимое лечение (хирургическое удаление опухоли, лучевая терапия и химиотерапия), приблизительно у трети больных возникают рецидивы заболевания. Общая 5-летняя выживаемость после комплексного лечения составляет не более 60%. Отсутствие онкологической настороженности, как у больных, так и у врачей, приводит к диагностике у большинства пациентов метастатического процесса. Прогноз при этом является неблагоприятным.

28 января 2016 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен препарат эрибулин (эрибулин мезилат) компании Eisai. Эрибулин, также известный как Халавен (Halaven), является новым микротрубочковым ингибитором для лечения нерезектабельной или метастатической липосаркомы у больных, получавших лечение антрациклинами. Благодаря уникальному механизму действия препарат обладает более высокой, чем другие ингибиторы микротрубочек, противоопухолевой активностью. Помимо этого, предполагается, что эрибулин обладает большим потенциалом преодоления химиорезистентности, являющейся существенной клинической проблемой.

Ранее препарат был одобрен для лечения больных местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, у которых прогрессирование наступало после применения как минимум двух режимов химиотерапии, которую назначали по поводу распространенного заболевания и включавшую антрациклины и таксаны.

Настоящее одобрение FDA основано на результатах открытого рандомизированного мультицентрового исследования 3 фазы, в котором приняли участие больные нерезектабельной или метастатической липосаркомой или лейомиосаркомой. Все пациенты ранее получали как минимум две линии индукционной терапии, одна из которых должна была быть на основе антрациклинов. Критерием включения было зарегистрированное прогрессирование заболевания в пределах 6 мес. до момента рандомизации.

Пациенты были рандомизированы в две группы. Первая группа больных получала эрибулин (1,4 мг/м2 в 1 и 8 дни) каждые 3 недели. Вторая группа больных получала дакарбазин (850 мг/м2, 1000 мг/м2или 1200 мг/м2 в 1 день) каждые 3 недели. Выбор дозы дакарбазина был на усмотрение исследователя. Лечение проводилось до появления признаков прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности терапии или отказа пациента от лечения. При выборе терапии учитывались данные гистологии (липосаркома или лейомиосаркома), число предыдущих линий химиотерапии (2 или >2) и место проведения исследования. При прогрессировании заболевания у больных, получавших терапию дакарбазином, лечение эрибулином не проводилось.

Основным критерием эффективности была оценка общей выживаемости (ОВ). Помимо этого проводили оценку выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты ответа (ЧО) на терапию.

В общей сложности в исследовании приняли участие 446 больных, половина из которых (n=225) получала эрибулин, тогда как вторая половина (n=221) – дакарбазин. Средний возраст пациентов составил 56 (24-83) лет, в основном женщины (67%) в общем удовлетворительном состоянии (ECOG 0 – 44%, ECOG 1 – 53%). У 303/446 (68%) больных была лейомиосаркома, у оставшейся трети пациентов (143/446 (32%)) – липосаркома. Более 2 линий индукционной химиотерапии получили 209/446 (47%) больных.

По результатам данного исследования медиана ОВ в группе больных, получавших эрибулин, составила 13,5 мес., тогда как в группе больных, получавших лечение дакарбазином, – 11,3 мес. (HR=0,75; 95% CI: [0,61-0,94]; p=0,011). Ни в одной из исследуемых групп не было достигнуто значимых преимуществ как в показателе ВБП, так и в ЧО.

При проведении подгруппового анализа оказалось, что у больных липосаркомой, находившихся на терапии эрибулином, медиана ОВ была выше по сравнению с больными липосаркомой, получавшими дакарбазин (15,6 мес. и 8,4 мес. соответственно; HR=0,51; 95% CI: [0,35-0,75]). Аналогичное преимущество было выявлено у данной группы больных в отношении показателя ВБП (2,9 мес. и 1,7 мес. соответственно; HR=0,52; 95% CI: [0,35-0,78]).

При проведении подгруппового анализа у больных лейомиосаркомой разницы в показателях ОВ и ВБП у больных, получавших эрибулин или дакарбазин, выявлено не было. Медиана ОВ составила 12,8 мес. и 12,3 мес. соответственно (HR=0,90; 95% CI: [0,69-1,18]); медиана ВБП была 2,2 мес. и 2,6 мес. соответственно (HR=1,05; 95% CI: [0,81-1,35]).

Профиль безопасности был оценен у 223 больных липосаркомой или лейосаркомой, получавших эрибулин. Среди нежелательных явлений чаще всего (≥25%) встречались усталость, тошнота, алопеция, запор, периферическая нейропатия, боль в брюшной полости, лихорадка. Среди нежелательных явлений 3-4 ст. чаще всего наблюдались нейтропения (10/223 [4,9%] больных) и лихорадка (10/223 [4,5%]). У 2/223 (0,9%) пациентов, находившихся на терапии эрибулином, развилась фебрильная нейтропения и у 2/223 (0,9%) больных – сепсис, завершившийся летальным исходом. Среди лабораторных изменений 3-4 ст. чаще всего (≥5%) встречались нейтропения, гипокалиемия и гипокальциемия. Основными причинами прекращения лечения были усталость и тромбоцитопения – 2/223 (0,9%) пациента.

На основании результатов исследования рекомендованной дозой эрибулина в терапии больных нерезектабельной/метастатической липосаркомой стала доза в 1,4 мг/м2 в 1 и 8 дни, каждые 3 недели.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало некоторое расширение возможностей лечения пациентов нерезектабельной/метастатической липосаркомой. Вполне возможно, что его результаты не только вселят надежду в больных, но и позволят многим онкологам, ежедневно борющимся с данной патологией, не сдаваться.

Источник: *Вебсайт FDA.*

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» ПРЕПАРАТУ САЦИТУЗУМАБ ГОВИТЕКАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ

Рак молочной железы (РМЖ) с тройным негативным фенотипом является агрессивной формой РМЖ, характеризующейся высокими ежегодными показателями заболеваемости и смертности. Клетки опухоли не экспрессируют рецепторы стероидных гормонов и HER-2, что делает их крайне резистентными к терапии существующими на сегодняшний день препаратами, включая препараты, целенаправленно действующие на HER-2 (герцептин) или гормоны (тамоксифен, ингибиторы ароматазы). Медиана общей выживаемости больных РМЖ с тройным негативным фенотипом составляет 6-13 мес., тогда как медиана выживаемости без прогрессирования обычно составляет всего 3-4 мес. К сожалению, на сегодняшний день не существует единого стандарта терапии больных, имеющих рефрактерное течение данного заболевания. Частые рецидивы с вовлечением в метастатический процесс висцеральных органов и структур головного мозга являются весьма типичными характеристиками при оценке течения этой патологии.

5 февраля 2016 г. американская фармацевтическая компания Иммуномедикс (Immunomedics) сообщила о присвоении Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США препарату сацитузумаб говитекан (sacituzumab govitecan) статуса принципиально нового лекарственного средства, или «прорывной терапии» (Breakthrough Therapy Designation). Сацитузумаб говитекан, или IMMU-132, является новым конъюгатом моноклонального антитела. Данный препарат предназначен для лечения больных РМЖ с тройным негативным фенотипом, у которых было выявлено прогрессирование заболевания после двух линий терапии по поводу метастатического процесса. Статус «прорывной терапии» был получен на основании данных клинического исследования II фазы, где приняли участие больные РМЖ с тройным негативным фенотипом, получившие несколько линий индукционной терапии.

Более того, препарат IMMU-132 проходит клинические исследования II фазы, в которых участвуют больные метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) и уротелиальным раком мочевого пузыря. Предварительные результаты данных исследований выглядят весьма многообещающими.

Продолжение на стр. 11

Начало на стр. 9

Статус «прорывной терапии» был специально создан FDA в 2012 г. для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препарата, как одного, так и в комбинации с одним или более другими препаратами, направленными на лечение серьезных или жизнеугрожающих заболеваний или состояний. Обязательным условием получения данного статуса являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что исследуемый препарат потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной или более клинически значимым конечным точкам исследования.

Сацитузумаб говитекан, или IMMU-132, является первым в своем роде препаратом, созданным компанией Имуномедикс. Он является конъюгатом умеренно токсичного препарата SN-38, специфично связанного с человеческим моноклональным антителом, действующим на Trop-2 рецептор. Экспрессия последнего наблюдается при многих солидных опухолях. Фармакологические свойства SN-38 хорошо изучены, так как сам препарат является активным метаболитом иринотекана, который в свою очередь нашел широкое применение в схемах терапии многих солидных опухолей.

Иммуномедикс получила от FDA статус ускоренного рассмотрения для ее заявки на регистрацию конъюгатов моноклональных антител для лечения больных РМЖ с тройным негативным фенотипом, а также МРЛ и НМРЛ. Помимо этого, FDA присвоило данным препаратам статус орфанных, т.е. фармацевтических лекарственных средств, разработанных для лечения редких заболеваний. В частности, в данном случае это касалось лечения больных МРЛ и раком поджелудочной железы (РПЖ) в США и лечения больных РПЖ в странах Европейского Союза.

Иммуномедикс является крупной биофармацевтической компанией, занимающейся разработкой препаратов на основе моноклональных антител, предназначенных для лечения злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и других серьезных патологий. Наиболее известным препаратом компании является Кливатузумаб Тетраксетан (Clivatuzumab Tetraxetan), представляющий собой сложный биополимер (производное иммуноглобулина и еще одного белка, к которым химически привязана молекула, удерживающая атом радиоактивного элемента Иттрий-90). Препарат обладает интересным механизмом действия: молекулы биополимера распознают опухолевые клетки, закрепляются на их поверхности и обеспечивают доставку радиоактивного элемента, вызывающего гибель клеток опухоли, непосредственно к цели. На сегодняшний день этот препарат проходит III фазу клинических исследований, направленных на лечение больных метастатическим РПЖ. Набор пациентов в данное исследование предполагается завершить в 2016 г.

Среди других препаратов, которыми занимается компания, есть конъюгаты моноклональных антител, самыми известными из которых являются сацитузумаб говитекан (IMMU-132) и лабетузумаб говитекан (IMMU-130). Данные препараты проходят клинические исследования II фазы, где участвуют пациенты с различной локализацией опухолевого процесса, включая метастатический колоректальный рак. Иммуномедикс сотрудничает с фармацевтической компанией Байер (Bayer) по изучению эпратузумаба. Препарат представляет из себя моноклональное антитело IgG1, направленное против CD22 молекул – специфического трансмембранного сиалогикопротеина В-клеток, который ингибирует В-клеточный рецептор, вызывая ранний апоптоз и, следовательно, сокращение жизни клетки. Помимо этого, Иммуномедикс тесно сотрудничает с другими компаниями и независимыми обществами, деятельность которых направлена на борьбу со злокачественными новообразованиями. Одной из таких организаций является IntreALL Inter-European study group, которая на данный момент проводит рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эпратузумаба в комбинации с химиотерапевтическими препаратами у детей с рецидивом острого лимфобластного лейкоза. Настоящее исследование проходит в научно-исследовательских центрах Австралии, Европы и Израиля. Компания занимается разработкой ряда других перспективных препаратов, направленных на лечение как солидных опухолей и злокачественных заболеваний крови, так и других не менее серьезных болезней. На данный момент все эти препараты проходят различные фазы доклинических и клинических исследований.

Источник: *website ESMO*

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» ИММУНОТЕРАПИИ ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫМИ Т-КЛЕТКАМИ, НАПРАВЛЕННЫМИ НА NY-ESO-1 АНТИГЕН У БОЛЬНЫХ СИНОВИАЛЬНОЙ САРКОМОЙ

Саркомы мягких тканей (СМТ) – гетерогенная группа одних из самых агрессивных злокачественных новообразований, возникающих из внескелетных мягких и соединительных тканей. Несмотря на большое разнообразие гистологических типов (более 50), эти опухоли относятся к редким болезням. Как бы то ни было, при переводе на абсолютные числа полученные цифры по меньшей мере настораживают и заставляют задуматься. В 2015 г. в США, например, было диагностировано 11930 новых случаев СМТ (6610 у мужчин и 5320 у женщин), что составило 2% от всех злокачественных новообразований. В том же году около 4870 американцев (2600 мужчин и 2270 женщин) умерло от данной патологии. Заболеваемость СМТ в России составляет 4-6 человек на 10000 населения в год.

Основным методом терапии СМТ является хирургическое лечение, сопровождающееся проведением предоперационной/послеоперационной лучевой терапии (в зависимости от конкретной клинической ситуации). Тем не менее, опухоли характеризуются быстрым прогрессированием и ранним метастазированием, что в сочетании с частым возникновением рецидивов после оперативного лечения требует разработки эффективных методов и схем системной терапии. Несмотря на большое количество исследований, направленных на оптимизацию режимов системной терапии СМТ, например, применение адъювантной химиотерапии с включением доксорубицина и ифосфамида, эффективность лечения этих злокачественных новообразований остается низкой. Накопленные данные свидетельствуют о необходимости изучения факторов, влияющих на прогноз заболевания, результатов химиотерапии, а также поиска альтернативных методов лечения СМТ.

Иммунотерапия злокачественных опухолей сегодня считается одним из наиболее многообещающих направлений в онкологии. В течение многих лет иммунотерапия обсуждается в качестве перспективного метода лечения СМТ. Одними из потенциальных мишеней для иммунотерапии являются раково-тестикулярные антигены (РТА). Эти иммуногенные белки в норме экспрессируются в ткани яичка у мужчин и в плаценте. После обнаружения РТА, распознаваемых цитотоксическими Т-лимфоцитами, в ткани меланомы экспрессию этих 10 антигенов стали определять и в других злокачественных опухолях. В настоящее время известно более 100 семейств генов, кодирующих РТА, многие из которых изучаются в качестве мишеней для вакцинотерапии и адоптивной клеточной терапии. К наиболее перспективным антигенам в отношении иммунотерапии опухолей, в частности, СМТ, относятся MAGE-A3 и NY-ESO-1. Уровень экспрессии NY-ESO-1 у больных синовиальной саркомой выше, чем у пациентов с другими гистологическими типами опухолей мягких тканей, и в среднем составляет 6%. Таким образом, NY-ESO-1 может быть использован в качестве цели при таргетном лечении СМТ. Пациенты с NY-ESO-1-позитивными новообразованиями в настоящее время включаются в разнообразные клинические исследования с целью изучения применения аутологичных Т-клеточных вакцин после использования химиотерапии.

9 февраля 2016 г. британская фармацевтическая компания Adaptimmune Therapeutics сообщила о присвоении Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США иммунотерапии генетически модифицированными Т-клетками, направленными на NY-ESO-1 антиген у больных синовиальной саркомой, статуса принципиально новой или «прорывной терапии» (Breakthrough Therapy Designation). Данный статус присвоен только в отношении лечения больных неоперабельной или метастатической синовиальной саркомой, получавших химиотерапию, чьи опухоли экспрессируют NY-ESO-1 антиген.

Статус «прорывной терапии» был получен на основании данных клинического исследования I/II фазы, где приняли участие 12 больных нерезектабельной, метастатической или рецидивирующей синовиальной саркомой с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии на основе ифосфамида и/или доксорубцина. После выявления прогрессирования заболевания все пациенты получали иммунотерапию генетически модифицированными Т-клетками, направленными на HLA-A2 NY-ESO антиген. Результаты данного исследования были представлены в ноябре 2015 г. на ежегодной конференции общества иммунотерапии рака (Society of Immunotherapy for Cancer, SITC).

При проведении исследования 10 из 12 больных получили запланированную в исследовании дозу препарата, которая составляла в общей сложности до 6 биллионов генетически модифицированных Т-клеток.

По предварительным результатам исследования у 6/10 (60%) пациентов зарегистрирован ответ. У 2 пациентов, не получивших запланированную дозу, не было ответа. Таким образом, общий ответ в исследуемой группе больных составил 50% (n=6). По данным, представленным Adaptimmune, уровень ответа, полученный в данном исследовании I/II фазы, может быть только сопоставим с уровнем частичного ответа, продемонстрированного пазопанибом (Вотриент). В свое время, когда только-только пазопаниб проходил I/II фазы клинических исследований у больных данной патологией, он составил 4%.

На момент анализа данных 9/10 (90%) больных, получивших запланированную дозу препарата, и 9/12 (75%) пациентов, получивших какую-либо дозу препарата, были живы. Более 1 года прожили 5/12 (42%) больных.

Среди нежелательных явлений чаще всего встречались тошнота, анемия, лихорадка, лимфопения и нейтропения. Большинство из них можно было разрешить в течение 1 месяца лечения. Синдром распада опухоли (cytokine release syndrome, CRS) наблюдался у 4 из 12 пациентов. У 2 из них он протекал очень выраженно.

Компания объявила о намерении провести пилотные исследования, касающиеся данного направления иммунотерапии синовиальной саркомы в конце 2016 г. В планах компании проведение аналогичных исследований в лечении больных миксоидной липосаркомой. Более того, планируется проведение подобных исследований в терапии больных миеломой, меланомой, раком яичников и немелкоклеточным раком легких.

Статус «прорывной терапии» был специально создан FDA в 2012 г. для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препарата, как одного, так и в комбинации с одним или более другими препаратами, направленными на лечение серьезных или жизнеугрожающих заболеваний или состояний. Обязательным условием получения данного статуса являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что исследуемый препарат потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной или более клинически значимым конечным точкам исследования.

Adaptimmune является крупной биофармацевтической компанией, занимающейся разработкой и созданием принципиального нового класса препаратов – генетически модифицированных Т-клеток. Приоритетом компании является создание подобных препаратов, целенаправленно действующих на NY-ESO антиген. Эффективность препаратов вкупе с приемлемым профилем безопасности была продемонстрирована в клинических исследованиях I/II фазы, в которых участвовали больные различными злокачественными новообразованиями, включая солидные опухоли, гематологические болезни, в том числе синовиальную саркому и множественную миелому. Adaptimmune тесно сотрудничает с фармацевтической компанией GlaxoSmithKline по изучению и продвижению данных препаратов. Помимо этого, у компании есть ряд собственных исследовательских программ. В частности, «за плечами» компании стоит идентификация более 30 внутриклеточных белков, экспрессируемых преимущественно опухолевыми клетками. На сегодняшний день 12 из этих белков активно изучаются. В штате этой компании работают до 200 человек. Головные офисы Adaptimmune находятся в Великобритании и США.

Источник: *website ESMO*

НОВОСТИ ОНКОЛОГИИ

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА

(по результатам исследования, представленного на ASCO-GU)

Как бы грустно ни прозвучали эти слова, но, к сожалению, на сегодняшний день любой вид лекарственной терапии сопровождается побочным токсическим эффектом препаратов на нормальные клетки и ткани. Мы можем говорить о той или иной избирательности и специфичности лекарства только тогда, когда идет преобладание противоопухолевого действия над токсическим влиянием. Генетическое родство нормальных и опухолевых клеток – главная причина повреждения быстро пролиферирующих клеток костного мозга, слизистой желудочно-кишечного тракта, волосяных фолликулов, герминогенных клеток гонад и т.д.

Учитывая все то многообразие нежелательных явлений, которое может быть связано с применением как химио-, так и таргетных препаратов (гематологическая гастроинтестинальная, пульмональная токсичность, гепатотоксичность, кардиотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность, анафилактические реакции, метаболические нарушения, дерматологические осложнения и т.д.), необходимо подходить к терапии каждого отдельно взятого пациента строго индивидуально. Только при соотношении всех рисков «за» и «против» конкретного препарата или схемы лечения можно в буквальном смысле минимизировать по отношению к пациенту крылатую фразу «одно лечим, другое калечим». В связи с этим неудивительно, что число исследований, касающихся того или иного вида токсичности, возрастает в геометрической прогрессии с каждым годом.

Интересно, что в последнее время увеличился интерес к оценке токсического влияния химиотерапии на функции головного мозга пациентов, в частности, на изменение когнитивных или познавательных способностей [1-3]. Отдельно взятые потенциально излечимые онкологические заболевания, такие как герминогенные опухоли яичка (ГОЯ), находятся под особым наблюдением. В основном это связано с тем, что подавляющее большинство больных, страдающих данной патологией, излечиваются и возвращаются в социальную среду к повседневной деятельности, которой они занимались до заболевания. Способность этих больных воспринимать, анализировать и запоминать информацию, а также взаимодействовать с окружающими в соответствии с ней является не только первостепенной задачей для самих пациентов и их родственников. В конечном итоге, степень когнитивных нарушений как последствие проведенного лечения определяет трудовую деятельность пациента и в определенной степени отражается на его судьбе. В связи с этим поток исследований, касающихся данной проблемы у больных ГОЯ, не иссякает [4-7].

Так, например, одной из интересных работ, представленных на прошедшем в середине января симпозиуме в Сан-Франциско (ASCO GU), была оценка когнитивных расстройств у больных ГОЯ, получающих химиотерапию по поводу своего заболевания [8].

В данном проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в 15 онкологических центрах Австралии и Новой Зеландии, приняли участие 145 больных ГОЯ. На первом этапе всем пациентам было проведено лечение в зависимости от стадии заболевания и распространенности процесса (только оперативное вмешательство или оперативное вмешательство + химиотерапия). Оценка когнитивных расстройств (снижение памяти, умственной работоспособности) проводилась с помощью специально разработанного компьютерного теста (CogHealth test), занимающего по времени 10-15 минут и позволяющего сравнить в динамике степень нарушения когнитивных функций. Тест включал в себя оценку психомоторной функции и зрительного внимания, способность к принятию сложного решения, визуальное восприятие и запоминание информации. Помимо этого, оценивались качество жизни больных, степень усталости, выраженность депрессии.

Анализ данных был проведен у 102 пациентов. Сравнение происходило между 3 группами больных: пациентами, получавшими цисплатин-содержащие режимы химиотерапии (BEP/EP, n=41); больными, находящимися на терапии карбоплатином (n=20), и контрольной группой больных, которым было выполнено только оперативное вмешательство (n=41). Степень выраженности когнитивных нарушений оценивалась в двух точках: в течение 6 мес. от момента выполнения орхофуникулэктомии/во время проведения химиотерапии и во время периода наблюдения пациентов (12-18 мес. от момента выполнения хирургического вмешательства/начала проведения химиотерапии).

По результатам работы, представленной главным исследователем проф. Toner G (онкологический центр Peter MacCallum, Мельбурн, Австралия), у пациентов, получающих химиотерапию по поводу ГОЯ, не возникают необратимые когнитивные расстройства. В полученных результатах как само проведение химиотерапии, так и интенсивность ее проведения (полихимиотерапия или в монорежиме) не влияли на необратимое изменение когнитивных функций головного мозга пациента, а именно на психомоторную функцию, способность к принятию решений, визуальное восприятие информации, обработку, анализ, запоминание и хранение информации, зрительное внимание, обмен информацией; построение и осуществление программы действий.

Неудивительно, что при оценке показателей качества жизни оказалось, что у пациентов, получающих цисплатин-содержащие режимы, степень выраженности усталости в течение 6 мес. от момента выполнения орхофуникулэктомии/во время проведения химиотерапии была выше, чем у больных, получающих только карбоплатин или находящихся на динамическом наблюдении (p=0,008). Проявление депрессии было также выше у больных, получающих цисплатин-содержащие режимы, по сравнению с группой больных, перенесших только орхофуникулэктомию (p=0,005).

С течением времени во всех группах проявления депрессии ушли (p=0,03) и психоэмоциональное состояние пациентов наравне с когнитивными функциями головного мозга значительно улучшилось (p=0,001 и p=0,002). У всех больных, получающих цисплатин-содержащие режимы химиотерапии и имеющих как низкие показатели качества жизни, так и более выраженные когнитивные нарушения во время проведения лечения, психоэмоциональное состояние и когнитивные способности восстановились в течение периода наблюдения. Единственным параметром, значительно отличавшимся между 3 группами на двух точках оценки, было физическое здоровье больных. Как бы то ни было, у всех больных, получивших интенсивные режимы химиотерапии, с течением времени и этот показатель восстановился.

Со слов проф. Toner, данная информация должна в некотором смысле успокоить больных ГОЯ и положительно настроить их на проводимое лечение. Возможно, она будет являться определенным стимулом для больных другими онкологическими заболеваниями, демонстрирующим, что не все токсические проявления химиотерапии являются необратимыми. Хотелось бы верить, что в определенной степени полученные данные развернут наше общество навстречу этим больным и сделают нас более терпимыми и сострадательными к людям, перенесшим химиотерапию.

Литература

1. Sato C, Sekiquchi A, Kawai M, et al. Postoperative structural brain changes and cognitive dysfunction in patients with breast cancer. PLoS One. 2015 Nov 4; 10(11): e0140655.

2. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, et al. Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a prospective, longitudinal, controlled study. J Clin Oncol. 2015 Dec 1; 33(34): 4085-92.

3. Asher A, Myers JS. The effect of cancer treatment on cognitive function. Clin Adv Hematol Oncol. 2015 Jul; 13(7): 441-50.

4. Wefel JS, Vidrine DJ, Marani Sk, et al. A prospective study of cognitive function in men with non-seminomatous germ cell tumors. Psychooncology. 2014 Jun; 23(6): 626-33.

5. Funq C, Vauqhn DJ. Complications associated with chemotherapy in testicular cancer management. Nat Rev Urol. 2011 Apr; 8(4): 213-22.

6. Pedersen AD, Rossen P, Mehlsen MY, et al. Long-term cognitive function following chemotherapy in patients with testicular cancer. J Int Neuropsychol Soc. 2009 Mar; 15(2): 296-301.

7. Wefel JS, Vidrine DJ, Veramonti TL, et al. Cognitive impairment in men with testicular cancer prior to adjuvant therapy. Cancer. 2011 Jan 1; 117(1): 190-6.

8. Toner G, Whitford H, Kalinowski P, et al. The impact of chemotherapy on cognition: a longitudinal study in testicular cancer. 2016 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract number 487.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА CD24 С ПОМОЩЬЮ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА SWA11: НОВЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО?

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в мире в структуре смертности от злокачественных новообразований. Ежегодно от данной патологии умирает более 1 миллиона человек [1]. Несмотря на значительный успех в терапии этого заболевания, прогноз в отношении него остается неблагоприятным с показателями 5-летней выживаемости, не превышающими 15% [2].

За последнее десятилетие достигнут большой прогресс в понимании молекулярной биологии РЛ, в особенности – немелкоклеточного РЛ (НМРЛ). Более 10 лет назад было высказано предположение о прогностической роли экспрессии антигена CD24 при прогрессировании НМРЛ [3], и в ряде исследований была показана его эффективность [2, 4]. Антиген CD24 представляет из себя высокогликозилированный белок (сиалогликопротеин), встроенный в мембрану клеток с помощью гликозилфосфатидилинозитола. CD24 участвует в регуляции В-клеточной пролиферации и В-клеточной дифференциации [5]. Экспрессия CD24 происходит на В-лимфоцитах от стадии пре-В до зрелых В-клеток, но не на плазматичеких клетках [5]. Помимо этого, CD24 может присутствовать на поверхности тромбоцитов и активированных эндотелиальных клеток [6, 7].

Экспрессия CD24 наблюдается при многих злокачественных новообразованиях, в частности, при раке яичников, раке почки, раке молочной железы и НМРЛ [3, 8-12]. Высокий уровень экспрессии CD24 в цитоплазме клеток у больных эпителиальным раком яичников был предиктором низкой общей выживаемости (ОВ) пациентов (97,8 мес. и 36,5 мес. соответственно), в то время как уровень экспрессии мембранного CD24 не коррелировал с показателем ОВ. У больных раком предстательной железы экспрессия CD24 была ассоциирована с более молодым возрастом пациентов, большей распространенностью процесса и повышенным 3-летним риском развития биохимического рецидива заболевания (уровень ПСА). Сравнение проводилось с пациентами, опухоли которых были CD24-негативные. У больных раком желчного пузыря с повышенной экспрессией CD24 чаще встречались метастатическое поражение лимфатических узлов и лимфососудистая инвазия. Более того, была выявлена прямая корреляция между высоким уровнем экспрессии CD24 и большей глубиной инвазии, а также большей распространенностью процесса [13]. На основании этих данных было высказано предположение о прогностической значимости антигена CD24 как маркера, отражающего прогрессирование онкологического заболевания и являющегося фактором прогноза низкой выживаемости больных.

Помимо этой требующей подтверждения информации, ряд исследователей подняли вопрос об отсутствии эпитопной специфичности моноклонального антитела SN3b [14]. Например, известно, что SN3b связывается не с центральной частью антигена CD24, а с его гликановой цепью. С одной сто-

Продолжение на стр. 15

Начало на стр. 13

роны, данная цепь может быть в структуре ограниченного числа CD24. С другой стороны, она может быть представлена на других антигенах, независимо от CD24 [14]. Подобные ограничения диктуют необходимость поиска более специфичных антител к CD24, таких, например, как моноклональное антитело SWA11 [14].

Целью проведения одного из исследований, опубликованных в конце ноября 2015 г в BMC Clinical Pathology, явилось определение прогностической значимости антигена CD24 в отношении риска прогрессирования заболевания с использованием более специфичного моноклонального антитела SWA11. Данная методика сравнивалась с методом определения CD24 с помощью моноклонального антитела SN3b. Оценивались уровень экспрессии CD24 (мембранный или цитоплазматический) и его корреляция с различными клинико-патологическими параметрами, включая ОВ больных [15].

В исследовании приняли участие 137 больных НМРЛ, которым в период с 1995 г. по 2009 г. было выполнено оперативное вмешательство по поводу основного заболевания. Диагноз был верифицирован в Институте патологии (Боннский университет, Германия). У подавляющего большинства больных (102/137, 74,4%) была выявлена аденокарцинома. У оставшихся 35/137 (25,6%) пациентов – плоскоклеточный рак. Соотношение мужчин и женщин составило 5:2. Медиана возраста на момент постановки диагноза была 64 (24-86) года. Ни у одного из пациентов не было проведено неоадъювантной лучевой терапии или химиотерапии.

Экспрессия антигена CD24 определялась с помощью моноклонального антитела SWA11. Полученный результат сравнивался с традиционным методом определения с помощью моноклонального антитела SN3b. Далее уровень экспрессии CD24 сопоставлялся с клинико-патологическими параметрами. При анализе отдаленных результатов оценивалась функция дожития Каплана-Майера и проводился однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Результаты по наблюдению были представлены у 93 больных. Медиана ОВ больных с аденокарциномой (n=67) составила 52 мес. (стандартное отклонение 23,7; 95% ДИ: 5,5-98,5), тогда как у больных плоскоклеточным раком легкого (n=26) она была 24 мес. (стандартное отклонение 12; 95% ДИ: 0-49,0). За период наблюдения умерли 62 пациента.

По результатам данного исследования экспрессия CD24 (цитоплазматическая или мембранная) была выявлена у 47/137 (34,3%) пациентов с помощью моноклонального антитела SWA11 и у 29/137 (21,2%) больных с помощью моноклонального антитела SN3b. При обеих методиках экспрессия CD24 чаще встречалась у больных аденокарциномой, чем у больных плоскоклеточным раком.

Как бы то ни было, при использовании первого метода (SWA11) у больных аденокарциномой чаще встречалась повышенная цитоплазматическая экспрессия CD24, чем экспрессия мембранного антигена, тогда как у больных плоскоклеточным раком как цитоплазматическая, так и мембранная экспрессия CD24 встречались одинаково редко. В здоровой легочной паренхиме экспрессии CD24 не было, тогда как в эпителии бронхов она присутствовала.

Напротив, у больных аденокарциномой при использовании моноклонального антитела SN3b цитоплазматическая экспрессия была выявлена реже, чем мембранная. По аналогии с SWA11 у больных плоскоклеточным раком как цитоплазматическая, так и мембранная экспрессия CD24 встречались одинаково редко, а в эпителии бронхов они, наоборот, наблюдались. Здоровая легочная паренхима отличалась выраженной мембранной иммунореактивностью.

К сожалению, только в 9 (6,8%) случаях экспрессия CD24, определяемая двумя отдельно взятыми методиками, совпадала (цитоплазматическая экспрессия – у 4 больных и мембранная экспрессия – у 5 больных). Результаты совпадения методик оказались статистически незначимыми (p=0,47).

При определении уровня экспрессии CD24 с помощью моноклонального антитела SWA11 только повышенный уровень мембранного антигена CD24 коррелировал с высоким риском поражения лимфатических узлов и низким показателем ОВ (p<0,05). Медиана ОВ больных с экспрессией мембранного CD24 составила 21 мес. по сравнению с 52 мес. у больных, где экспрессии не было (p=0,005). Медиана ОВ больных с экспрессией цитоплазматического CD24 была приблизительно одинакова (34 мес. и 35 мес. соответственно, p=0,884).

Определение уровня экспрессии CD24 с помощью моноклонального антитела SN3b не выявило каких-либо значимых корреляций между цитоплазматической или мембранной экспрессией антигена CD24 и клинико-патологическими параметрами, в том числе ОВ (p=0,924 и p=0,9 соответственно).

Таким образом, по результатам проведенного исследования наличие экспрессии мембранного антигена CD24, определяемой с помощью моноклонального антитела SWA11, может служить прогностическим фактором высокого риска поражения лимфатических узлов и низкого показателя ОВ. В связи с полученными данными встает вопрос о необходимости тщательной дифференцировки между оценкой экспрессии мембранного и цитоплазматического CD24. Как бы то ни было, с целью подтверждения результатов необходимо проведение крупных рандомизированных исследований или инициация новых научных работ, направленных на поиск единого прогностического маркера у больных НМРЛ.

Литература

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013; 63(1): 11-30.

2. Lee HJ, Choe G, Jheon S, et al. CD24, a novel cancer biomarker, predicting disease-free survival of non-small cell lung carcinomas: a retrospective study of prognostic factor analysis from the viewpoint of forthcoming (seventh) new TNM classification. J Thorac Oncol. 2010; 5(5): 649-657.

3. Kristiansen G, Schluns K, Yongwei Y, et al. CD24 is an independent prognostic marker of survival in nonsmall cell lung cancer patients. Br J Cancer. 2003; 88(2): 231-236.

4. Györffy G, Surowiak S, Budczies B, et al. Online Survival Analysis Software to Asses the Prognostic Value of Biomarkers Using Transcriptomic Data in Non-Small-Cell Lung Cancer. PLOS One.2013; 18(8(12)): e82241.

5. Sammar M, Aigner S, Hubbe M, et al. Heat-stable antigen (CD24) as ligand for mouse P-selectin. Int Immunol. 1994; 6(7): 1027-1036.

6. Aigner S, Ramos CL, Hafezi-Moghadam A, et al. CD24 mediates rolling of breast carcinoma cells on P-selectin. Faseb J. 1998; 12(12): 1241-1251.

7. Aigner S, Sthoeger ZM, Fogel M, et al. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells. Blood.1997; 89(9): 3385-3395.

8. Burgos-Ojeda D, Wu R, McLean K, et al. CD24+ Ovarian Cancer Cells Are Enriched for Cancer-Initiating Cells and Dependent on JAK2 Signaling for Growth and Metastasis. Mol Cancer Ther. 2015; 14(7): 1717-1727.

9. Rostoker R, Abelson S, Genkin I, et al. CD24+ cells fuel rapid tumor growth and display high metastatic capacity. Breast Cancer Research. 2015; 17: 78.

10. Sterlacci MD, Savic S, Fiegl M, et al. Putative Stem Cell Markers in Non-Small-Cell-Lung Cancer A Clinicopathologic Characterization. J Thorac Oncol. 2014; 9: 41-49.

11. Stuelten CH, Mertins SD, Busch JI, et al. Complex Display of Putative Tumor Stem Cell Markers in the NCI60 Tumor Cell Line Panel. Stem Cells. 2010; 28: 649-660.

12. Wang G, Zhang Z, Ren Y. TROP-1/Ep-CAM and CD24 are potential candidates for ovarian cancer therapy. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(5): 4705-4714.

13. Song SP, Zhang SB, Liu R, et al. NDRG2 down-regulation and CD24 up-regulation promote tumor aggravation and poor survival in patients with gallbladder carcinoma. Med Oncol. 2012; 29(3): 1879-1885.

14. Kristiansen G, Machado E, Bretz N, et al. Molecular and clinical dissection of CD24 antibody specificity by a comprehensive comparative analysis. Lab Invest. 2010; 90(7): 1102-1116.

15. Majores M, Schindler A, Fuchs A, et al. Membranous CD24 expression as detected by the monoclonal antibody SWA11 is a prognostic marker in non-small cell lung cancer patients. BMC Clin Pathol. 2015; 15: 19. Published online 2015 Nov 16. doi: 10.1186/s12907-015-0019-z.

РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Канцерогенные свойства ингибиторов протонной помпы (ИПП) активно изучались на лабораторных животных. Риск развития онкологических заболеваний у людей, длительное время принимающих ИПП, до сих пор вызывает сомнение. Помимо этого, дискутабельным остается вопрос, насколько канцерогенные свойства между отдельными препаратами данной группы различаются между собой. У грызунов введение ИПП продемонстрировало выраженный канцерогенный эффект и вызвало развитие ряда опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В отдельных исследованиях было показано, что по сравнению с препаратами, оказывающими краткосрочный эффект, только ИПП пролонгированного действия увеличивали риск развития онкологических заболеваний у лабораторных животных. Подобные различия объяснялись длительным временем экспозиции ИПП пролонгированного действия в организме животного [1-3].

Один из возможных механизмов повышенного риска развития онкологических заболеваний у больных, принимающих ИПП, ассоциирован с гормоном гастрином. Связываясь со специфическими гастриновыми рецепторами в желудке, он увеличивает секрецию соляной кислоты и стимулирует рост клеток. При снижении секреции соляной кислоты пониженная pH среды желудка стимулирует ее продукцию, что в конечном итоге приводит к увеличению ее секреции [4]. При приеме ИПП, угнетающих секрецию соляной кислоты, секреция гастрина резко повышается. Возникающая при этом гипергастринемия может вызвать феномен «кислотного рикошета», что часто происходит при резкой отмене препаратов. При этом секреция кислоты может повыситься даже выше уровня, который был до лечения. Более того, в ряде исследований было показано, что гипергастринемия потенциально может увеличивать риск развития онкологических заболеваний. В частности, есть работы, демонстрирующие взаимосвязь между гипергастринемией и риском развития рака желудка у лабораторных животных [1, 2, 5-10]. Насколько полученные результаты имеют отношение к людям, до сих пор остается неизвестным. Как бы то ни было, в ряде исследований не было доказано наличие четкой взаимосвязи между применением ИПП и риском развития онкологических заболеваний. Например, по результатам одной из работ, проведенных в США, у больных, принимающих ИПП, был выявлен повышенный риск развития колоректального рака (OR=1,7; 95% CI 0,8-4,0), в то время как в других исследованиях подобной взаимосвязи продемонстрировано не было [11-14]. Информация по риску развития рака поджелудочной железы или рака печени у больных, принимающих ИПП, представлена также крайне противоречиво [15, 16]. В ряде исследований было показано, что риск развития онкологических заболеваний зависит от конкретного вида ИПП [17-19].

В связи с неоднозначностью представленной на сегодняшний день информации Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) было инициировано исследование, целью которого было сравнение риска развития злокачественных новообразований у больных, длительное время принимающих ИПП пролонгированного действия (пантопразол), с ИПП короткого действия [20].

В исследовании приняли участие больные, записанные в один из регистров США (Kaiser Permanente Northern California, KPNC). На сегодняшний день в данном регистре представлена информация о 3,3 млн. человек, получавших какие-либо лекарственные препараты. Зафиксирована информация не только о фармакологической группе, к которой принадлежит препарат, но также о назначаемой дозе, числе выданных таблеток, инструкции по применению, количеству дней приема. Помимо этого представлена более детальная информация о пациенте (пол, возраст…) и показания к назначению препарата.

В исследование включались пациенты, получавшие пантопразол или другие виды ИПП (омепразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол) в течение не менее 240 дней с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2003 г. Максимальный срок приема препаратов должен был быть 1 год (365 дней).

Главным критерием оценки была частота развития рака желудка. Помимо этого оценивались частота развития рака толстой кишки, рака печени, рака тонкой кишки и рака поджелудочной железы. Информация о развитии того или иного злокачественного новообразования бралась из регистра. При оценке риска развития анализировались пол, возраст, кумулятивная доза и продолжительность экспозиции ИПП, а также развитие различных сопутствующих заболеваний в процессе терапии (полипы и язвы желудка, атрофический гастрит, пищевод Барретта, вирусные гепатиты B и C, сахарный диабет, полипы толстой кишки). Среди других факторов риска учитывались наличие онкологических заболеваний у членов семьи, курение, а также проводимая терапия, направленная на эрадикацию Helicobacter pylori.

В общей сложности в исследовании приняли участие 61684 больных. Из них 34178 пациентов находились на терапии пантопразолом и 27686 больных получали другие ИПП. Сравниваемые группы были сопоставимы между собой по возрасту, полу и времени наблюдения. Медиана длительности терапии также была сопоставима между сравниваемыми группами.

По результатам данного исследования как больные, получавшие пантопразол, так и больные, получавшие другие ИПП, имели одинаковый риск развития рака желудка (HR 0,84; 95% CI 0,44-1,49). Более того, риск не зависел от возраста и пола пациентов (HR 0,81; 95% CI 0,44-1,49). Аналогичной зависимости не было выявлено при оценке факторов риска (терапия, направленная на эрадикацию Helicobacter pylori, кумулятивная доза ИПП,

Продолжение на стр. 16

Начало на стр. 15

продолжительность терапии ИПП; HR 0,68; 95% CI 0,24-1,93).

При оценке риска развития колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака печени и рака тонкой кишки оказалось, что в группе больных, получавших пантопразол, он был незначительно выше по сравнению с контрольной группой (HR 1,30; 95% CI 1,02-1,67). Однако при проведении подобного анализа, исходя из возраста и пола пациента, а также наличия других факторов риска, подобной зависимости выявлено не было (HR 0,95; 95% CI 0,65-1,40).

Риск развития каких-либо других злокачественных новообразований помимо опухолей ЖКТ был сопоставим между сравниваемыми группами (HR 1,06; 95% CI 0,93-1,21) и не зависел ни от вида ИПП, ни от наличия факторов риска.

Авторы исследования сделали вывод о том, что в сравнении с ИПП короткого действия ИПП пролонгированного действия пантопразол не увеличивает риск развития рака желудка и других злокачественных новообразований.

Литература

1. Betton GR, Dormer CS, Wells T, et al. Gastric ECL-cell hyperplasia and carcinoids in rodents following chronic administration of H2-antagonists SK&F 93479 and oxmetidine and omeprazole. Toxicol Pathol 1988; 16: 288-98.

2. Berlin RG. Omeprazole. Gastrin and gastric endocrine cell data from clinical studies. Dig Dis Sci 1991; 36: 129-36.

3. Freston JW. Omeprazole, hypergastrinemia, and gastric carcinoid tumors. Ann Intern Med 1994; 121: 232-3.

4. Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, et al. Gastrin-histamine sequence in the regulation of gastric acid secretion. Gut 1991; 32: 698-701.

5. Waldum HL, Sandvik AK, Idle JR. Gastrin is the most important factor in ECL tumorigenesis. Gastroenterology 1998; 114: 1113-5.

6. Qvigstad G, Falkmer S, Westre B, et al. Clinical and histopathological tumour progression in ECL cell carcinoids ("ECLomas"). APMIS 1999; 107: 1085-92.

7. Kidd M, Tang LH, Modlin IM, et al. Gastrin-mediated alterations in gastric epithelial apoptosis and proliferation in a mastomys rodent model of gastric neoplasia. Digestion 2000; 62: 143-51.

8. Ho AC, Horton KM, Fishman EK. Gastric carcinoid tumors as a consequence of chronic hypergastrinemia: spiral CT findings. Clin Imaging 2000; 24: 200-3.

9. Henwood M, Clarke PA, Smith AM, et al. Expression of gastrin in developing gastric adenocarcinoma. Br J Surg 2001; 88: 564-8.

10. Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, et al. The gastrins: their production and biological activities. Annu Rev Physiol 2001; 63: 119-39.

11. van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2008; 103: 966-73.

12. Chubak J, Boudreau DM, Rulyak SJ, et al. Colorectal cancer risk in relation to use of acid suppressive medications. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18: 540-4.

13. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, et al. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. Gastroenterology 2007; 133: 755-60.

14. Yang YX, Hennessy S, Propert K, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. Gastroenterology 2007; 133: 748-54.

15. Bosetti C, Lucenteforte E, Bracci PM, et al. Ulcer, gastric surgery and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2013; 24: 2903-10.

16. Bradley MC, Murray LJ, Cantwell MM, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2-receptor antagonists and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. Br J Cancer 2012; 106: 233-9.

17. Mackenzie IS, Coughtrie MW, MacDonald TM, et al. Antiplatelet drug interactions. J Intern Med 2010; 268: 516-29.

18. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf 2014; 37: 201-11.

19. Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A, et al. Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole, and famotidine: a prospective, randomized, crossover study. Clin Cardiol 2013; 36: 342-6.

20. Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DL. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jan; 43(1): 73-82.

ПОЧЕМУ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК ВСЕ ЧАЩЕ ДИАГНОСТИРУЮТ У ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА?

Что может быть общего между 36-летним отцом двоих детей, находящимся на диализе, беспокоящейся о своем здоровье 25-летней женщиной с подозрением на воспаление тазовых органов и 31-летней женщиной с наличием болезни Крона в анамнезе? К сожалению, на сегодняшний день реальность такова, что этих трех людей может объединять одно общее заболевание – колоректальный рак (КРР).

Долгое время считающийся патологией, характерной для людей старшей возрастной группы, за последние несколько лет КРР стремительно «помолодел». Сегодня данное заболевание все чаще диагностируют у людей моложе 50 лет. Иногда встречаются казуистичные случаи диагностики КРР настолько рано, что целые десятки лет должны были бы пройти до достижения того возраста, когда врачи рекомендовали бы пациенту выполнение колоноскопии.

В декабре 2015 г. в Вашингтоне состоялся VI ежегодный симпозиум, посвященный онкологическим заболеваниям органов желудочно-кишечного тракта. На одной из его сессий рассматривалась проблема «омоложения» КРР.

По словам участника симпозиума проф. Tom Weber, MD (медицинский центр SUNY Downstate, Нью-Йорк), за последнее время показатели заболеваемости и смертности больных КРР в старшей возрастной группе (≥50 лет) стали снижаться [1]. В большей степени это связано с организацией программ скрининга и наблюдения населения. В то же время, по непонятным до конца причинам в США и многих развитых странах стремительно растет количество больных КРР моложе 50 лет.

На основании данных реестра США «Наблюдение, Эпидемиология о Конечные результаты» (Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER) частота заболеваемости КРР за год на 100 000 человек молодого возраста выросла на 1,5% у мужчин и 1,6% у женщин в период с 1992 г. по 2005 г. [2]. При проведении ретроспективного анализа в период с 1973 г. по 1999 г. частота заболеваемости раком толстой кишки и раком прямой кишки у людей молодого возраста выросла на 17% и 75% соответственно [3]. На сегодняшний день в США ежегодно диагностируют 13 000 новых случаев КРР у лиц моложе 50 лет. К сожалению, их число продолжает расти.

Помимо того, что увеличилась заболеваемость КРР у лиц молодого возраста, возросла и их смертность. В большей степени это связано с поздней диагностикой заболевания. По результатам одного из исследований, в котором приняли участие больные КРР моложе 50 лет, оказалось, что 86% пациентов имели признаки заболевания на момент постановки диагноза [4].

По словам участника симпозиума проф. Stephanie Guiffre, как пациенты, так и врачи виноваты в поздней диагностике КРР у молодых больных. Пациенты часто не обращают внимание на появление у них симптомов КРР. Врачи же зачастую игнорируют развитие симптомов КРР у лиц молодого возраста. Постановка ошибочного диагноза возможна в 15-50% случаях [5].

Вооруженные представленными статистическими данными, участники симпозиума сошлись в едином мнении о том, что необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение особенностей КРР у молодых пациентов. Более того, следует поднять вопрос о развитии онкологической настороженности как у лиц молодого возраста, так и у врачей.

Почему увеличилось число молодых больных КРР?

Исторически сложилось, что врачи связывают развитие КРР у молодых пациентов с различными наследственными синдромами, в частности, с синдромом Линча. Тем не менее, известно, что более чем в 75% случаях КРР диагностируют у лиц молодого возраста, не имеющих отягощенной наследственности в анамнезе. Более того, при синдроме Линча наиболее характерно поражение правой половины ободочной кишки. Напротив, при ненаследственных КРР у пациентов <50 лет опухоли чаще всего локализуются в левой половине ободочной кишки и прямой кишке. Из этого следует, что механизм развития КРР у молодых больных отличается от такового, развивающегося при наследственных формах заболевания.

По словам проф. Mohamed E. Salem, MD (Университет Georgetown, Вашингтон), ранние формы КРР уникальны по своей генетической структуре. В настоящее время проф. Salem проводит исследование, целью которого является выявление отличительных особенностей биологических свойств опухолей между больными старшей возрастной группы и молодыми пациентами. Результаты его работы, куда вошли данные о 5000 больных, планировалось представить на прошедшем недавно в Сан-Франциско симпозиуме (ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium).

Целью другого исследования явилось изучение эпидемиологии и факторов риска развития КРР у лиц молодого возраста. Оказалось, что помимо генетической предрасположенности и наличия КРР у членов семьи, заболевание чаще всего встречается у молодых афроамериканцев, имеющих воспалительное заболевание кишечника в анамнезе [6]. В настоящее время работа исследователей направлена на выявление других факторов риска, которые привели к такому «омоложению» данной патологии.

По мнению проф. Weber рост числа молодых больных КРР напрямую связан с увеличением за последние 30 лет количества молодых людей, страдающих ожирением и сахарным диабетом [2]. Является ли это случайным совпадением или выявленной закономерностью? Помимо этого, за последние 20 лет возросло употребление напитков с высоким содержанием глюкозы и снизилось употребление молочных продуктов, содержащих кальций и защищающих в определенной степени от развития КРР [2]. Данные тенденции также совпали с увеличением числа молодых больных КРР [2]. В связи с этим в настоящее время ряд исследователей считает, что рациональное и сбалансированное питание молодых людей позволит снизить их заболеваемость не только сахарным диабетом, но и КРР.

У больных КРР ≥50 лет также была выявлена взаимосвязь между особенностями питания/образом жизни и риском развития КРР. Из провоцирующих факторов чаще всего называют сниженную физическую нагрузку, употребление полуфабрикатов, в частности, мяса, и злоупотребление алкоголем. На сегодняшний день данных о наличии подобной взаимосвязи у больных КРР <50 лет недостаточно. Активно изучается взаимосвязь между риском развития КРР и особенностями микрофлоры кишечника, воздействием токсинов окружающей среды, а также применением в терапии статинов и антибиотиков.

Каким образом можно диагностировать КРР у молодого пациента на ранней стадии?

По словам проф. Guiffre, в первую очередь необходимо привлечение внимания общественности к данной проблеме. Если на сегодняшний день никакие действия не будут предприняты, то к 2030 г. она станет №1 по данной патологии в мире. В связи с этим необходимо как проведение дополнительных клинических исследований, так и создание организаций, целью которых было бы повышение уровня образования лиц молодого возраста. Одной из таких организаций является «Never Too Young Coalition», целью которой является борьба с «омоложением» КРР посредством привлечения внимания к данной проблеме, образования населения и проведения исследований.

В состав организации входят профильные онкологические центры, исследовательские институты, государственные органы здравоохранения, пациенты и медицинский персонал, включая врачей и медсестер.

Основная деятельность организации направлена на повышение онкологической настороженности среди врачей. Проводятся образовательные мероприятия, целью которых является снижение до минимума шанса постановки ошибочного диагноза или его упущение. Врачей повторно информируют о роли наследственности и необходимости проведения генетического тестирования у молодых больных с подозрением на КРР.

Организация выделила 2 гранта в размере 50 000 долларов каждый для проведения исследований, направленных на изучение причин роста КРР у лиц молодого возраста, в частности, на изучение биологических особенностей опухоли у данной группы больных. Организация сотрудничает с проф. Weber и его коллегами по ряду исследований, касающихся эпидемиологии заболевания. В ближайшее время планируется разработка таблицы риска развития КРР у лиц <50 лет, которая может быть использована в работе врачей с целью ранней диагностики заболевания. В конечном счете, объединенные усилия различных структур должны сказаться на ранней диагностике КРР у молодых больных, которая в свою очередь должна привести к раннему началу лечения и снижению показателя смертности от данного заболевания.

В марте 2016 г. проф. Weber планирует возглавить II ежегодный саммит, посвященный проблеме «омоложения» КРР, где дискуссии, касающиеся данного заболевания у лиц молодого возраста, будут продолжены.

Литература

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2014.

2. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18: 1695-1698. Abstract.

3. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, et al. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. Am Surg. 2003; 69: 866-872. Abstract.

4. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? Medicine (Baltimore). 2008; 87: 259-263.

5. Never Too Young Coalition. Know the facts. Accessed December 31, 2015.

6. American Cancer Society. Colorectal cancer prevention and early detection. 2014. Accessed December 31, 2015.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БЕВАЦИЗУМАБОМ, ЭРЛОТИНИБОМ ИЛИ КАПЕЦИТАБИНОМ В МЕТРОНОМНОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

(результаты исследования NORDIC ACT2)

Значение поддерживающей терапии бевацизумабом ± эрлотинибом после проведения первой линии индукционной терапии в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) более чем скромно. Авторы настоящего исследования предположили, что эффективность эрлотиниба зависит от статуса гена KRAS («дикий» или мутированный тип). На основании данного предположения они изучили значение поддерживающей терапии бевацизумабом ± эрлотинибом и капецитабином (в метрономном режиме) у больных мКРР.

В исследование были включены больные мКРР, получившие первую линию индукционной терапии. Все пациенты находились в удовлетворительном общем состоянии (статус по шкале ECOG 0-1). Ни у одного из больных не было серьезной сопутствующей патологии. В качестве первой линии химиотерапии все пациенты получили XELOX/FOLFOX или XELIRI/FOLFIRI + бевацизумаб в течение 18 недель. После завершения индукционной терапии те пациенты, у которых не было зарегистрировано прогрессирования заболевания, были рандомизированы в 2 группы для получения поддерживающей терапии. Пациенты с «диким» типом KRAS получали поддерживающую терапию бевацизумабом ± эрлотиниб. Больные с «мутированным» типом KRAS получали бевацизумаб ± капецитабин в метрономном режиме. Основными критериями эффективности были показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) спустя 3 месяца от момента начала проведения поддерживающей терапии, а также показатель общей выживаемости (ОВ).

В исследование вошли 233 больных мКРР. Медиана возраста составила 64 года; более половины пациентов (62%) были мужчины. Удовлетворительный статус по шкале ECOG (ECOG 0) имели 158/233 (68%) человек. После проведения первой линии химиотерапии 138/233 (59%) больных были переведены на поддерживающую терапию. У больных с «диким» типом KRAS (n=71) 36 пациентов получали бевацизумаб + эрлотиниб; оставшиеся 35 человек получали только бевацизумаб. У больных мутированным типом KRAS (n=67) 34 пациента получали бевацизумаб, 33 – метрономную терапию капецитабином.

По результатам исследования ВБП у больных «диким» типом KRAS, получавших бевацизумаб, составила 64,7% по сравнению с 63,6% в группе больных, получавших бевацизумаб + эрлотиниб (p=1,0). Разницы в ОВ выявлено не было. У больных мутированным типом гена KRAS, получавших бевацизумаб, ВБП составила 75% по сравнению с 66,7% в группе, получавшей метрономный капецитабин (p=0,579). Нежелательные явления 3-4 степени чаще всего встречались в группе больных «диким» типом KRAS, получавших бевацизумаб + эрлотиниб, – 58%. В группе больных «диким» типом KRAS, получавших только бевацизумаб, они составили 28%. Частота встречаемости нежелательных явлений 3-4 степени у больных мутированным типом KRAS, получавших бевацизумаб или метрономный капецитабин, составила 18% и 15% соответственно.

Авторы исследования сделали вывод о том, что добавление эрлотиниба к бевацизумабу в качестве поддерживающей терапии у больных мКРР с «диким» типом KRAS не оказывает значимого влияния на показатели ВБП или ОВ. Напротив, это приводит к значительному увеличению числа и выраженности нежелательных явлений. Статус гена KRAS не влияет на исход терапии больных эрлотинибом. Для оценки роли поддерживающей терапии метрономным капецитабином необходимо проведение дополнительных исследований.

Литература

Hagman H, Frodin JE, Berglund A. A randomized study of KRAS-guided maintenance therapy with bevacizumab, erlotinib or metronomic capecitabine after first-line induction treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT2 trial. Annals of Oncology. 2016. 27(1): 140-147.

РИСК РАЗВИТИЯ ГЛИОМЫ У ЛЮДЕЙ, ИМЕЮЩИХ РОЗАЦЕА *

* **Розацеа** (от лат. acne rosacea – розовые угри) – хроническое рецидивирующее заболевание кожи лица, обусловленное ангионевротическими нарушениями.

Розацеа является хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся развитием преходящей или перстирующей эритемы лица, на фоне которой появляются телеангиэктазии, папулы и пустулы [1]. Существует несколько клинических форм розацеа, которые зачастую могут наблюдаться у одного и того же пациента. В основе патогенеза розацеа лежит изменение тонуса поверхностных артериол кожи лица, которое может быть обусловлено различными факторами. К экзогенным факторам развития розацеа относят физические (солнечные инсоляции, воздействие тепла, холода, частые химические пилинги) и алиментарные факторы (употребление алкоголя, горячих напитков, пряностей). Среди эндогенных причин, способствующих развитию заболевания, называют болезни, ассоциированные с Helicobacter Pylori, последствия укуса клещей рода Demodex, инфекционные заболевания кожи, патологию эндокринной системы, изменение иммунного статуса организма, а также сосудисто-невротические реакции.

Розацеа нейрогенного происхождения характеризуется различными неврологическими или нейропсихиатрическими симптомами (комплексный региональный болевой синдром, депрессия, эссенциальный тремор, обсессивно-компульсивное расстройство или синдром навязчивых состояний), предполагающими вовлечение структур головного мозга [2,3]. В ряде исследований была показана взаимосвязь между развитием розацеа и мигрени, что в свою очередь может указывать на наличие взаимосвязи между развитием розацеа и функциональными изменениями в головном мозге [4].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются семейством белков, участвующих в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. Помимо этого, ММП задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов. В ряде исследований описана повышенная экспрессия определенных видов ММП, наблюдавшаяся у людей, имеющих розацеа, в частности, при офтальморозацеа (вовлечение в патологический процесс глаз) и фиматозной форме розацеа (поражение кожи лба, век, ушей, подбородка) [1,5]. Повышенная экспрессия ММП также может быть при нейровоспалении и глиоме [6,7]. Данные белки играют ключевую роль в процессе развития глиомы, диссеминации опухолевых клеток и ангиогенезе [8,9].

Глиома является самой распространенной первичной опухолью головного мозга у взрослых, на долю которой приходится 70% от всех видов злокачественных новообразований головного мозга [10]. Исследований, подтверждающих наличие взаимосвязи между появлением розацеа и повышенным риском развития глиомы, ранее не было. По результатам одного из исследований, проведенного недавно в США, был выявлен повышенный риск развития рака щитовидной железы у лиц, имеющих розацеа [11]. Как бы то ни было, в исследовании приняли участие только женщины, и на основании полученных результатов нельзя с уверенностью утверждать о повышенном риске развития злокачественных новообразований у людей, имеющих розацеа. Авторы работы, проведенной в Дании, предположили существование повышенного риска развития глиомы у лиц, страдающих розацеа [12]. В основе их работы лежал общеизвестный факт гиперэкспрессии ММП, наблюдающейся при этих двух патологиях.

В исследовании, проведенном в Дании с 1 января 1997 г. по 31 декабря 2011 г., приняли участие в общей сложности 5 536 422 человек. Все участники исследования были ≥18 лет. Период наблюдения продолжался до завершения исследования (31 декабря 2011 г.), выезда участника с территории Дании, диагностики глиомы или смерти участника исследования по какой-либо причине. Пациенты, имеющие розацеа или глиому на момент участия в исследовании, не включались в него. Первичной конечной точкой была диагностика глиомы.

Результаты исследования были доступны у 5 484 910 человек. Краткая характеристика участников исследования представлена в табл.1. Интересно, что более половины (67,3%) участников исследования, у которых впоследствии развилась розацеа, были женщины.

Во время периода наблюдения в общей сложности у 20 934 участников без розацеа и 184 человек с розацеа была диагностирована глиома. Показатель частоты заболеваемости глиомой на 10 000 человек составил 3,34 (95% CI, 3,30-3,39) у больных без розацеа, и 4,99 (95% CI, 4,32-5,76) у участников с розацеа. Интересно, что мужчины с розацеа заболевали глиомой чаще, чем женщины.

По результатам данного исследования оказалось, что больные розацеа имеют повышенный риск развития глиомы. Более того, несмотря на то, что глиома и розацеа как два самостоятельных заболевания чаще всего встречались у женщин, глиомы, ассоциированные с розацеа, чаще наблюдались у мужчин. Вполне возможно, что причиной данной взаимосвязи может быть обсуждаемая ранее повышенная экспрессия ММП. Так, например, известно, что ММП-9 играет ключевую роль как в развитии розацеа, так и в распространении клеток глиомы. В одном из исследований у 76% больных глиобластомой, являющейся самой агрессивной злокачественной формой глиомы, была выявлена повышенная экспрессия ММП-9 в клетках опухоли [13]. Как бы то ни было, с целью подтверждения/опровержения полученных данных необходимо проведение дополнительных больших рандомизированных исследований.

Литература

Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea, part I: introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015; 72(5): 749-758.

Scharschmidt TC, Yost JM, Truong SV, et al. Neurogenic rosacea: a distinct clinical subtype requiring a modified approach to treatment. Arch Dermatol. 2011; 147(1): 123-126.

Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, et al. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1α concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999; 40(11): 2506-2512.

Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. J Am Acad Dermatol. 2013; 69(3): 399-406.

Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea, part II: topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2015; 72(5): 761-770.

Könnecke H, Bechmann I. The role of microglia and matrix metalloproteinases involvement in neuroinflammation and gliomas. Clin DevImmunol. 2013; 2013: 914104.

Hagemann C, Anacker J, Ernestus RI, et al. A complete compilation of matrix metalloproteinase expression in human malignant gliomas. World J Clin Oncol. 2012; 3(5): 67-79.

Forsyth PA, Wong H, Laing TD, et al. Gelatinase-A (MMP-2), gelatinase-B (MMP-9) and membrane type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) are involved in different aspects of the pathophysiology of malignant gliomas. Br J Cancer. 1999; 79(11-12): 1828-1835.

VanMeter TE, Rooprai HK, Kibble MM, et al. The role of matrix metalloproteinase genes in glioma invasion: co-dependent and interactive proteolysis. J Neurooncol. 2001; 53(2): 213-235.

Ricard D, Idbaih A, Ducray F, et al. Primary brain tumours in adults. Lancet. 2012; 379(9830): 1984-1996.

Li WQ, Zhang M, Danby FW, et al. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US. Br J Cancer. 2015; 113(3): 520-523.

Egeberg A, Hansen P, Gislason G, et al. Association of rosacea with risk for glioma in a Danish Nationwide Cohort Study. AMA Dermatol. Published online January 27, 2016. doi:10.1001/jamadermatol.2015.5549.

Musumeci G, Magro G, Cardile V, et al. Characterization of matrix metalloproteinase-2 and -9, ADAM-10 and N-cadherin expression in human glioblastoma multiforme. Cell Tissue Res. 2015; 362(1): 45-60.

Таблица 1. *Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании.*

Показатель	Участники без розацеа (n=5 416 538)	Участники, у которых впоследствии развилась розацеа (n=68 372)
Медиана возраста, годы	40,8	42,2
Женщины, n (%)	2 732 029 (50,4%)	45 994 (67,3%)
Мужчины, n (%)	2 684 509 (49,6%)	22 378 (32,7%)
Социально-экономический статус*	2,0	2,5

** Социально-экономический статус рассчитывался как средний годовой доход в течение 5 лет до момента включения в исследование, где 0 означал самый низкий социально-экономический статус, а 4 – самый высокий.*

ПРИЕМ АНАМОРЕЛИНА У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ИМЕЮЩИХ КАХЕКСИЮ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ROMANA 1 И ROMANA 2)

Анорексия и кахексия являются частыми осложнениями онкологических заболеваний, встречающимися у большинства больных с распространенной формой процесса [1]. Несмотря на то, что причины, лежащие в основе развития как анорексии, так и кахексии, различны, анорексия часто начинает проявляться снижением аппетита и уменьшением объема потребления пищи. Напротив, для кахексии характерно снижение массы тела с нарастающей потерей мышечной массы [2]. Снижение массы тела у онкологических больных может быть в результате снижения потребления пищи и дисбаланса метаболических процессов в организме, что сопровождается нарушениями белкового и энергетического обменов [3]. Негативные последствия синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных (САКОБ) могут проявляться в виде ухудшения качества их жизни, ухудшения переносимости химиотерапии, уменьшения ответа на лечение, нарушения физического, функционального и психологического статуса больных, снижения продолжительности жизни пациентов [3-6]. По данным статистики, у 50-80% онкологических больных с распространенной формой заболевания развивается кахексия. Чаще всего это касается пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта и раком легкого [7].

Несмотря на высокую частоту встречаемости САКОБ, на сегодняшний день четких рекомендаций по алгоритму диагностики данного осложнения не существует. Подходы к терапии пациентов с САКОБ зависят от многих факторов, которые способствуют развитию этого синдрома, и направлены на коррекцию возможных осложнений противоопухолевой терапии, таких как анорексия, болевой синдром, стоматит, диарея, тошнота, рвота, потеря массы тела и скелетной мускулатуры. В связи с тем, что в основе развития процесса лежит несколько причин, лечение пациентов основано на мультимодальном подходе с привлечением врачей других специальностей. Обязательным компонентом терапии больных с САКОБ является активная нутритивная поддержка, которой на сегодняшний день является энтеральное питание с высоким содержанием белка в малом объеме. Идеальным препаратом лечения таких больных являлся бы тот, который не только бы справился с анорексией и позволил бы увеличить объем употребляемой пациентом пищи, но и положительно повлиял бы на процесс анаболизма в целом, уменьшив катаболизм и приостановив связанную с ним потерю массы тела и скелетной мускулатуры. Несмотря на то, что отдельно взятые препараты способны увеличить аппетит пациента или повлиять на его массу тела, ни один из них не может повлиять на его мышечную массу, в частности, на скелетную мускулатуру [8]. Более того, такие препараты, как кортикостероиды и прогестины, которые чаще всего используются в терапии данных больных, обладают рядом побочных эффектов и нежелательных явлений, включающих катаболизм и потерю мышечной ткани [9, 10].

Анаморелин представляет из себя таблетированный высокоселективный агонист грелин-рецептора [11]. Грелин – пептидный гормон, обладающий свойствами гонадолиберина и другими метаболическими и эндокринными функциями, синтезируемый клетками в кишечно-желудочном тракте. Рецептор грелина — связанный с G-белком рецептор (GPCR), прежде известный как рецептор GHS (рецептор стимулятора секреции гормона роста). Через этот тип рецепторов опосредуются многие процессы, связанные с действием грелина (стимуляция выработки рилизинг-гормонов, повышение аппетита, изменение уровня глюкозного и липидного обменов, регуляция секреции и сокращений стенок желудочно-кишечного тракта) [12]. В отдельных двойных слепых рандомизированных исследованиях 2 фазы было показано, что прием анаморелина способствует увеличению мышечной массы, веса и стимулирует аппетит больных с САКОБ [13, 14, 15].

Теоретически, прием препарата, целенаправленно влияющего на скелетную мускулатуру, являющуюся ключевой составляющей кахексии, должен не только способствовать увеличению объема мышечной массы, но и положительно повлиять на мышечную силу. Как бы то ни было, потеря мышечной массы онкологическими больными зависит от многих факторов, включая сакропению (возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы), проводимую противоопухолевую терапию, сопутствующие заболевания и особенности самой опухоли. Более того, мышечная сила может зависеть не только от мышечной массы, но и от таких факторов, как, например, наличие системного хронического воспаления и общей слабости. Интересно, что в одних ранее проведенных исследованиях 2 фазы прием анаморелина в течение 12 недель способствовал более сильному рукопожатию онкологических больных, в то время как в других исследованиях подобного выявлено не было [13, 15].

В связи с отсутствием общепризнанных стандартов терапии для восстановления мышечной силы онкологических больных авторы настоящего исследования сравнили эффективность приема анаморелина с плацебо у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих кахексию. С этой целью были проведены 2 международных двойных слепых исследования 3 фазы ROMANA 1 и ROMANA 2. С целью получения достоверного результата дизайн исследований был одинаковым.

Результаты обеих работ опубликованы в журнале The Lancet Oncology [16].

В исследования, проведенные в 93 клиниках 19 стран мира, вошли больные метастатическим НМЛРЛ, имевшие кахексию, определяемую как потерю массы тела ≥5% в течение 6 мес., или имевшие индекс массы тела <20 кг/м2. Все пациенты были ≥18 лет, имели гистологически подтвержденный диагноз и статус по шкале ECOG 0-2. Всем участникам исследования возможно было проведение новой линии химиотерапии или лучевой терапии в период рандомизации, можно было получать поддерживающую терапию в период исследования или завершить проведение химиотерапии или лучевой терапии за 14 дней до рандомизации. Ожидаемая продолжительность жизни больных должна была быть не менее 4 мес. В исследования включались пациенты с удовлетворительными лабораторными показателями, не имевшие метастатического поражения головного мозга или неконтролируемого сахарного диабета.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы. Одна группа получала анаморелин 100 мг × 1 р/д ежедневно, а вторая – плацебо в течение 12 недель. По окончании исследования все пациенты могли продолжить получать исследуемый препарат еще в течение 12 недель (исследование ROMANA 3, результаты которого планируется опубликовать позже). При рандомизации учитывались объем ранее проведенного лечения и потеря массы тела за последние 6 месяцев. Показателем эффективности проводимого лечения было увеличение мышечной массы и силы рукопожатия спустя 12 недель от момента начала терапии.

С 8 июля 2011 г. по 28 января 2014 г. в исследование ROMANA 1 было включено 484 больных (323 получали анаморелин и 161 – плацебо). В исследование ROMANA 2, проведенное с 14 июля 2011 г. по 31 октября 2013 г., вошли 495 пациентов (330 в группу анаморелина и 165 – в группу плацебо). По результатам исследования ROMANA 1 через 12 недель терапии мышечная масса в группе больных, получавших анаморелин, увеличилась по сравнению с группой, получавшей плацебо (медиана составила 0,99 кг [95% ДИ 0,61-1,36] и –0,47 кг [–1,00-0,21] (p<0,0001) соответственно). Аналогичные результаты были получены в исследовании ROMANA 2, которые составили 0,65 кг [0,38-0,91] и –0,98 кг [–1,49-0,41] (p<0,0001) соответственно. Разницы между силой рукопожатия участников исследования, принимавших анаморелин или плацебо, в обоих исследованиях выявлено не было (p=0,15 и p=0,65 соответственно).

Анаморелин удовлетворительно переносился. Из нежелательных явлений 3-4 степени в группе больных, получавших анаморелин, наблюдалась гипергликемия, которая была отмечена у 1/320 (<1%) пациента в исследовании ROMANA 1 и у 4/330 (1%) больных в исследовании ROMANA 2.

Авторы исследований сделали вывод о том, что прием анаморелина способствует значительному повышению мышечной массы больных метастатическим НМРЛ. Принимая во внимание отсутствие на сегодняшний день препарата, который бы не только эффективно, но и безопасно способствовал борьбе с кахексией, анаморелин может быть потенциальной терапевтической опцией больных с САКОБ.

Литература

Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. Nat Rev Clin Oncol, 10 (2013), pp.90-99.

Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol, 12 (2011), pp.489-495.

Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr, 83 (2006), pp.1345-1350.

LeBlanc TW, Nipp RD, Rushing CN, et al. Correlation between the international consensus definition of the Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome (CACS) and patient-centered outcomes in advanced non-small cell lung cancer. J Pain Symptom Manage, 49 (2015), pp.680-689.

Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res, 15 (2009), pp.2920-2926.

Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? Br J Cancer, 90 (2004), pp.1905-1911.

Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med, 69 (1980), pp.491-497.

Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. Crit Rev Oncol Hematol, 88 (2013), pp.625-636.

Mann M, Koller E, Murgo A, et al. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. Arch Intern Med, 157 (1997), pp.1651-1656.

Subramanian S, Goker H, Kanji A, Sweeney H. Clinical adrenal insufficiency in patients receiving megestrol therapy. Arch Intern Med, 157 (1997), pp.1008-1011.

Pietra C, Takeda Y, Tazawa-Ogata N, et al. Anamorelin HCl (ONO-7643), a novel ghrelin receptor agonist, for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: preclinical profile. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 5 (2014), pp.329-33.

Guillory B, Splenser A, Garcia J. The role of ghrelin in anorexia-cachexia syndromes. Vitam Horm, 92 (2013), pp.61-106.

Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. Lancet Oncol, 16 (2015), pp.108-116.

Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. Support Care Cancer, 21 (2013), pp.129-137.

Temel J, Bondarde S, Jain M, et al. Efficacy and safety of anamorelin HCl in NSCLC patients: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study. Eur J Cancer, 49 (suppl 2) (2013), p.1308 (abstr).

Temel J, Abernethy A, Currow D, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. The Lancet Oncology. Published online 20 February 2016. dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00558-6.

В КОНФЕРЕНЦИИ RUSSCO «КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК» ПРИМЕТ УЧАСТИЕ ПРОФЕССОР НОРДЛИНГЕР



14-15 апреля 2016 года в Москве, в гостинице «Интерконтиненталь» состоится конференция Российского общества клинической онкологии «Колоректальный рак». Конференция проводится совместно с Ассоциацией онкологов России и РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

В мероприятии примет участие профессор Бернар Нордлингер (Франция). Проф. Нордлингер является одним из известнейших специалистов в области лекарственной терапии колоректального рака, автором более 200 публикаций в престижных журналах, главным исследователям в международных протоколах. На конференции он сделает лекцию на тему: «Химиотерапия при нерезектабельных и потенциально резектабельных метастазах колоректального рака в печени» и примет участие в дискуссии.

НАПТУМОМАБ ЭСТАФЕНАТОКС В КОМБИНАЦИИ С ИФН В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2/3 ФАЗЫ

Наптумомаб эстафенатокс (НАП) является слитым белком, состоящим из антигенсвязывающего фрагмента антитела (Fab) и суперантигена, представленного стафилококковым энтеротоксином А. Антитело связывается с гликопротеином 5T4, который представлен на клетках почечно-клеточного рака (ПКР).

513 больных метастатическим ПКР были рандомизированы в группу НАП (15 мкг/кг, внутривенно, 3 недели терапии, 1 неделя перерыва) в комбинации с интерфероном-альфа (ИФН, 9 млн.МЕ, подкожно, 3 раза в неделю) или в группу только ИФН.

Главным критерием была общая выживаемость (ОВ). В международном исследовании принимало участие большое число российских центров и пациентов.

Медиана ОВ составила 17,1 мес. и 17,5 мес. в группах НАП+ИФН и ИФН соответственно (p=0,56, HR=1,08). Медиана выживаемости без прогрессирования также не отличалась и была 5,8 мес. в обеих группах (p=0,41, HR=0,92).

При изучении биомаркеров было определено, что низкий уровень анти-НАП антител и ИЛ-6 является предиктором лучшей ОВ в группе НАП+ИФН по сравнению с группой ИФН (63,3 мес. и 31,5 мес., p=0,02).

Использование целенаправленной доставки токсина к клеткам рака почки представляется новым и интересным подходом в терапии метастатического ПКР. Тем не менее, результаты первого исследования оказались неудачными. Возможно, главной причиной этой неудачи является появление антител, нейтрализующих действие НАП. Исследование в группе пациентов с нормальным уровнем анти-НАП антител может оказаться успешным.

Источник: *Hawkins RE, et al. Clin Cancer Res. 2016 [Epub ahead of print].*

РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ, ИМЕЮЩИХ ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Опухоли невыявленной первичной локализации (ОНПО) – это морфологически подтвержденные злокачественные новообразования, происхождение которых не может быть установлено в ходе стандартного и дополнительного обследования. По данным Европейского общества медицинских онкологов к этой категории относится 3-5% всех выявленных злокачественных новообразований. Клинически, помимо отсутствия первичного очага, опухолевый процесс характеризуется ранней диссеминацией, агрессивностью течения и непредсказуемым характером метастазирования. Прогноз, как правило, неблагоприятен, медиана выживаемости – 6-9 месяцев. Системная химиотерапия в большинстве случаев малоэффективна и носит сугубо паллиативный характер, однако в ряде случаев клинические и морфологические характеристики опухоли позволяют проводить эффективное специальное лечение.

Наследственная предрасположенность к развитию того или иного злокачественного новообразования у больных с ОНПО остается до конца не выясненной. Как бы то ни было, знания о ней были бы бесценны как в отношении получения информации об этиологии заболевания у конкретного пациента с ОНПО, так и в оценке риска развития опухолевого процесса у его родственников.

Целью проведения настоящего исследования явилась оценка риска развития злокачественного новообразования у родственников первой (родители и дети) и второй (бабушки, дедушки, внуки) степени родства, а также двоюродных братьев больных с ОНПО [1].

В исследовании приняли участие больные с ОНПО, заболевание которых было выявлено в период с 1980 по 2010 гг. в США. Все больные были занесены в базу данных ракового регистра штата Юта (the Utah Cancer Registry). Информация о родственниках была получена из базы данных населения штата Юта (the Utah Population Database).

В общей сложности в исследовании приняли участие 4160 больных с ОНПО. Медиана возраста составила 72 (62-81) года; 47,6% участников исследования были мужчины.

По результатам данного исследования у родственников первой степени родства больных с ОНПО был повышенный риск развития ОНПО (ОР 1,35 [95% ДИ 1,07-1,70]), рака легкого (ОР 1,37 [95% ДИ 1,22-1,54]), рака поджелудочной железы (ОР 1,28 [95% ДИ 1,06-1,54]), миеломы (ОР 1,28 [95% ДИ 1,01-1,62]) и неходжскинской лимфомы (ОР 1,16 [95% ДИ >1,00-1,35]). При проведении более детального анализа у них также был выявлен повышенный риск развития рака толстой кишки (ОР 1,19 [95% ДИ 1,06-1,33]) и рака мочевого пузыря (ОР 1,18 [95% ДИ >1,00-1,38]). Сравнение проводилось с родственниками людей, у которых не было ОНПО. У родственников второй степени родства больных с ОНПО был незначительно повышен риск развития рака легких (ОР 1,14 [95% ДИ 1,03-1,26]), поджелудочной железы (ОР 1,17 [95% ДИ 1,01-1,37]), молочной железы (ОР 1,09 [95% ДИ 1,02-1,16]), меланомы (ОР 1,09 [95% ДИ >1,00-1,19]) и рака яичников (ОР 1,19 [95% ДИ 1,02-1,39]).

Авторы исследования сделали вывод о том, что родственники больных с ОНПО имеют повышенный риск развития как ОНПО, так и ряда злокачественных новообразований определенной локализации, включая рак легких, поджелудочной железы и толстой кишки. Вполне возможно, что результаты настоящего исследования помогут повысить онкологическую настороженность родственников больных с ОНПО, а знание о конкретных возможных органах поражения позволит им вовремя принять меры, направленные на раннюю диагностику онкологического процесса. Более того, по словам проф. Samadder NJ, являющегося основным исследователем проведенной работы, полученные результаты должны способствовать увеличению онкологической настороженности среди врачей, когда к ним на прием приходит пациент с ОНПО.

По словам проф. Fizazi K (клиника Гюстава Русси, Франция), повышенный риск развития онкологических заболеваний у родственников больных, имеющих злокачественные новообразования, хорошо известен. Вряд ли данный риск будет кардинальным образом отличаться от риска у родственников пациентов с ОНПО. По его мнению, на сегодняшний день усилия исследователей должны быть направлены не на выявление риска развития того или иного опухолевого процесса, а на улучшение стандартов терапии данной категории больных, в частности, на поиск альтернативы традиционной эмпирической терапии [2].

Литература

1. Samadder NJ, Smith KR, Hanson H, et al. Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. JAMA Oncol. Published online December 17, 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4265.

2. Baker H. Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. The Lancet Oncology. www.sciencedirect.com/science/journal/14702045/17/2.

В Санкт-Петербурге состоялся Открытый экспертный совет RUSSCO по раку почки

В экспертном совете RUSSCO «Спорные вопросы терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком», который состоялся в Санкт-Петербурге 4 марта, приняли участие 54 онколога, занимающихся лечением метастатического рака почки в Москве, Петербурге, Красноярске, Тюмени, Пскове и других городах

Ведущие эксперты представляли противоположные мнения по различным вопросам. Затем участники обсуждали тему и приводились примеры клинических случаев. После каждого раздела состоялось электронное голосование.

Так, 87% онкологов считают, что паллиативную нефрэктомию у больных метастатическим почечно-клеточным раком с плохим прогнозом выполнять не нужно. 59% участников высказались за отсутствие различий в подходах к терапии больных метастатическим ПКР и опухолевым тромбом по сравнению с больными с тромбом, но без метастазов. Критерии RECIST в оценке эффективности лекарственной терапии являются обоснованными, - считают 67% опрошенных врачей, между тем, как 33% - выступают за изменение этих критериев, особенно, в эпоху появления чекпоинт-ингибиторов. Активная дискуссия состоялась на тему модификации режимов таргетной терапии. 89% участников выступили за возможность изменения режима назначения таргетного препарата на нетрадиционный, например, из-за токсичности. Также горячо обсуждался вопрос о лучшем выборе второй и третьей линий таргетной терапии: использовать ли в будущем таргетные препараты или чекпоинт-ингибиторы, однако, из-за отсутствия времени голосование по этому вопросу не проводилось.

По мнению организаторов, такой формат мероприятия позволяет не только обсудить перспективы лечения, но и сформировать общее представление, основанное на мнении экспертов и участников.







ПЕРВЫЙ В РОССИИ МАСТЕР-КЛАСС ПО ОКОНТУРИВАНИЮ ОБЛУЧАЕМЫХ ОБЪЕМОВ

Деньгина Наталья Владимировна,
Ульяновский онкологический диспансер

5 февраля 2016 года в рамках второго дня Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» состоялся первый в России мастер-класс по оконтуриванию облучаемых объемов, который провел доктор Тимур Митин, радиационный онколог из Университета медицины и науки, Орегон, США. Общее количество участников составило 40 человек, в основном это были радиотерапевты из региональных онкологических диспансеров (преимущественно) и крупных онкологических центров, а также медицинские физики. Возрастной диапазон участников, пожелавших усовершенствовать свои знания по основам предлучевой подготовки, контуринга, планирования при раке молочной железы, впечатляет: от 23 до 55 лет, среди них и те, кто только завершил высшее медицинское образование, и те, кто практикует более четверти века. География также оказалась разнообразной: Москва, Санкт-Петербург, Ульяновск, Воронеж, Чебоксары, Тула, Челябинск, Тюмень, Калуга, Кострома, Волгоград, Республика Коми. По данным короткого опросника, предложенного участникам до начала мастер-класса, подавляющее большинство представленных отделений лучевой терапии уже перешло на 3D планирование, единицы используют и продвинутые технологии облучения, но в ряде центров до сих пор проводится только конвенциональная лучевая терапия на кобальтовых установках.

В течение почти трех часов шла весьма напряженная работа, включавшая не только прослушивание лекции доктора Митина (с постоянным взаимодействием лектора и аудитории с целью ответа на максимальное количество возникающих вопросов), но и пробное оконтуривание различных объемов для облучения вместе с лектором на ноутбуках. В ходе мастер-класса обсуждались и рекомендации RTOG по оконтуриванию, и чисто тактические подходы к назначению и проведению адъювантного облучения при раке молочной железы. Как показали результаты теста по окончании курса, многие участники получили новые для себя сведения в отношении оценки плана лечения. Так, если до начала мастер-класса 36,8% участников, заполнивших анкеты, имели весьма размытые представления о правильных критериях проверки (V20 на сердце и ипсилатеральное легкое, средняя доза на сердце), то в пост-тесте процент правильных ответов увеличился более чем вдвое (78,9%). Все участники отметили, что с удовольствием посетили бы подобный мастер-класс в будущем, и оставили свои пожелания в анкетах.

Мы попросили доктора Тимура Митина поделиться своими впечатлениями о мастер-классе и ответить на несколько вопросов.

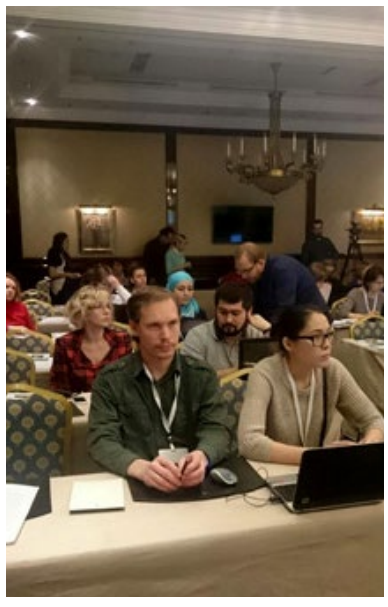
1. Каков, на Ваш взгляд, уровень подготовки российских радиотерапевтов?

Уровень подготовки весьма высок. Видно, что все читают статьи, размышляют, обсуждают и пытаются внедрить лучшие способы лечения для своих пациентов. Когда я слышал, что в некоторых клиниках определяют дозу на щитовидной железе и изучают влияние излучения на ее последующую функцию или экспериментируют с облучением экспандера in vitro с подсчетом дозы по шкале Монте-Карло, становилось ясно, что я общаюсь с коллегами на равных и мне есть чему поучиться у российских радиотерапевтов и физиков. Надеюсь, что все эти клинические эксперименты, результаты подсчетов будут опубликованы и в российских, и в международных цитируемых журналах, чтобы вклады российских врачей и физиков не оставались незамеченными и помогали продвигать клиническую и теоретическую лучевую терапию во всем мире. То, что российские коллеги часто спорили и не соглашались по поводу определенных деталей в оконтуривании и планировании, говорит о стремлении глубоко вникнуть в проблему и найти ответы на все интересующие вопросы. В Америке, где все врачи проходят длительную 4-летнюю практическую программу по обучению лучевой терапии, точно так же многое делается не по протоколам и атласам, а по опыту, полученному в своих центрах. Обмен различными мнениями – это, пожалуй, наиболее ценный итог подобных мероприятий.

2. Что, на Ваш взгляд, требует усовершенствования в проведении подобных мастер-классов?

Пожалуй, необходимо больше времени, чтобы иметь больше возможности спорить, дискутировать, объяснять друг другу свое мнение и приводить аргументацию. Я уверен, что российские коллеги вскоре смогут сами вести эти классы. Конечно, присутствие врачей из других стран может принести дополнительный опыт, информацию, но по уровню обсуждений мне было абсолютно очевидно, что уровень многих присутствующих в зале был очень высок.



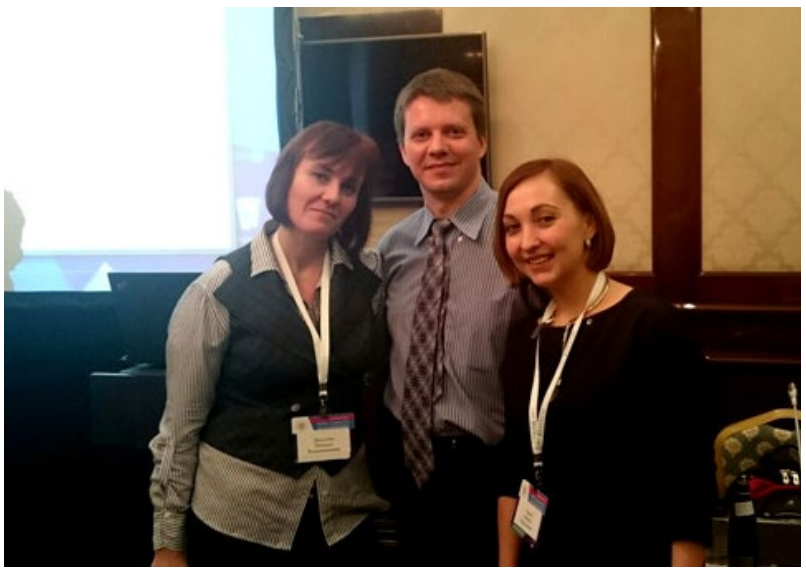


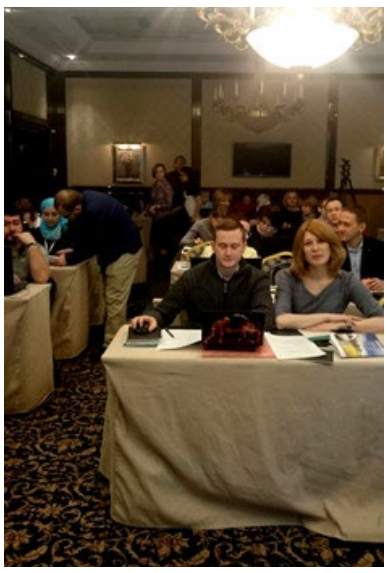
3. Каковы Ваши пожелания организаторам будущих мастер-классов?

Существует хороший принцип в клинической медицине: если мнения расходятся в отношении правильности какого-то подхода, и нет данных клинических исследований, чтобы однозначно показать, какой подход правильный, нужно использовать этот момент для проведения нового рандомизированного исследования. Я надеюсь, что эти мастер-классы в дальнейшем послужат центром для обсуждения рандомизированных клинических испытаний в клиниках и центрах России. На базе обсуждения оконтуривания и планирования будут создаваться клинические протоколы, а присутствие лечащих врачей в одной аудитории приведет к тесному сотрудничеству между региональными центрами лучевой терапии в России и с коллегами из других стран. Многие испытания сложно провести в Америке из-за системы страхования – зачем страховочным компаниям оплачивать лечение с IMRT, пусть даже в рамках исследования, если можно сэкономить и оплатить только 3D-ЛТ? Похоже, что в данной ситуации российские врачи могли бы лидировать, и хотелось бы, чтобы в Северной Америке и Европе в дальнейшем цитировались результаты российских исследований как доказательство преимущества новых технологий.

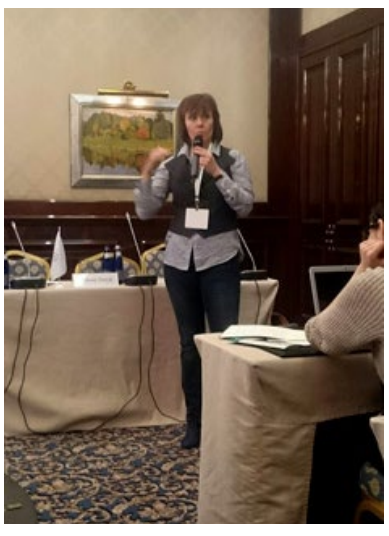
Второй мастер-класс по контурингу при раке легкого состоялся 26 февраля в рамках международной междисциплинарной конференции RUSSCO «Рак легкого». Мастер-класс был проведен радиационным онкологом Анной Лихачевой из MD Anderson Cancer Center, США.

Следующий мастер-класс по оконтуриванию облучаемых объемов при раке анального канала и прямой кишки состоится 14 апреля в рамках конференции RUSSCO "Колоректальный рак". Проведет его д-р Майя Джугашвили, радиационный онколог (Мурсия, Испания). Регистрация открыта на сайте www.rosoncoweb.ru Количество мест ограничено.













Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул.,
д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncoweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 2.2016 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.