ИНТЕРВЬЮ С ПРОФ. Н.И. ПЕРЕВОДЧИКОВОЙ С.3

ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ И ПАЦИЕНТ С.4

НОВОЕ В ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА С.13

МЕТАСТАЗЫ В КОСТИ С. 15

ИНТЕРВЬЮ С ПРОФ. М.Ю. БЯХОВЫМ С. 20

RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 10-11• 2014

ПРИВЕТСТВУЕМ УЧАСТНИКОВ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА 2014!

За 18 лет Российский онкологический конгресс стал крупнейшим национальным мероприятием не только в России, но и в Европе. По оценке организаторов, в работе XVIII конгресса примут участие более 4.000 человек, состоится 50 заседаний и 37 симпозиумов, на которых выступят 350 лекторов из различных городов и стран.

Традиционным стало проведение совместных сессий с международными профессиональными сообществами (сессии Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO), Международной ассоциации по поддерживающей терапии (MASCC).

Всё большее внимание уделяется исследованиям российских ученых. Программа конгресса включает заседания, на которых российские авторы представят результаты оригинальных исследований в фундаментальной и клинической онкологии. Оргкомитет выделил из 225 тезисов, присланных на конгресс, самые интересные на его взгляд работы для представления на сессии устных докладов "Отечественные исследования" и на Постерной сессии. Молодые ученые расскажут о своих исследованиях в рамках Всероссийского конкурса. Жюри совместного конкурса Сколково-RUSSCO "ОнкоБиоМед" отобрало лучшие проекты в области разработки инновационных технологий в онкологии, которые будут представлены 12 ноября.

Как показал опыт прошлого года, большой популярностью пользуются мастер-классы. В 2014 году на конгрессе запланировано сразу 4 мастер-класса. На них известные специалисты в небольшой аудитории слушателей поделятся опытом лечения различных злокачественных новообразований.

Программа конгресса настолько разнообразная, что любой онколог сможет найти для себя интересные заседания. Оргкомитет желает плодотворной работы и полезных встреч!

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICI BEST PRACTICE
European Society for Medical Oncolo

RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

ВСТУПИТЬ В ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ESMO) МОЖНО НА СТЕНДЕ ESMO В ЗОНЕ ВЫСТАВКИ КОНГРЕССА

Специальный взнос для членов Общества онкологов-химиотерапевтов 75 евро (вместо 175 евро)

www.esmo.org
www.rosoncoweb.ru

ОПТИМАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К VEGF ИЛИ EGFR ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ДИКИМ ТИПОМ ГЕНА K-RAS



С.А. Тюляндин
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Больным метастатическим колоректальным раком с диким типом гена K-RAS в качестве системной терапии предлагается использовать комбинацию противоопухолевых препаратов FOLFOX или FOLFIRI в сочетании с моноклональными антителами к EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) или к VEGF (бевацизумаб). Два исследования FIRE-3 и GALGB/SWOG 80405 попытались ответить на вопрос есть ли разница в клинических результатах при ингибировании EGFR или VEGF при проведении первой линии химиотерапии.

В исследование FIRE-3 включались больные с метастатическим раком толстой кишки, которые в качестве химиотерапии первой линии получали комбинацию FOLFIRI в сочетании или с цетуксимабом или бевацизумабом [1]. Изначально в исследование включались все больные, после 2008 года обязательным условием стало отсутствие мутации в экзоне 2 (кодон 12 и 13). Основным критерием эффективности была частота объективного эффекта. В исследование было включено 592 больных. Частота объективного эффекта в группе цетусимаба и бевацизумаба достоверно не отличалась и составила 62% и 58% соответственно. Одинаковой было и время до прогрессирования – 10 и 10,3 месяца. При этом медиана продолжительности жизни была достоверно больше в группе цетуксимаба по сравнению с бевацизумабом – 28,7 мес. и 25 мес. соответственно (HR=0,77 p=0.017). При анализе результатов только в подгруппе больных с диким типом гена K-RAS частота объективного эффекта была недостоверно выше в группе цетуксимаба (65% и 60%, p=0.32) при одинаковой медиане времени до прогрессирования и лучшей медиане продолжительности жизни (33,1 мес. в группе цетуксимаба и 25,6 мес. в группе бевацизумаба, HR=0,70 p=0.011).Разницу в продолжительности жизни можно объяснить тем, что только половина больных в группе FOLFIRI+бевацизумаб получала в качестве системной терапии моноклональные антитела к EGFR, в то время как все больные из группа FOLFIRI+цетуксимаб получали бевацизумаб во второй линии. Возможным объяснением может служить способность изменения биологии опухоли на фоне лечения. Показано на экспериментальных моделях, что подавление рецептора EGFR сопровождается повышенной экспрессией рецептора VEGF, что делает последовательность назначения цетуксимаба, а затем бевацизумаба наиболее эффективной. При проведении исследования частота осложнений 3-4 степени была одинаковой и составила 71% в группе цетуксимаба и 64% в группе бевацизумуба, лечение прекращено по причине токсичности у 15% и 11% соответственно. Авторы сделали вывод что несмотря на одинаковую частоту объективного эффекта в обеих группах, увеличение продолжительности жизни в группе FOLFIRI+цетуксимаб является серьезным основанием для использования этой комбинации в качестве первой линии.

На прошедшем конгрессе ESMO был представлен дополнительный анализ, в который вошли больные с отсутствием мутации гена K-RAS в 3 и 4 экзонах и гена N-RAS во 2, 3 и 4 экзонах [2]. В этой группе больных отмечено достоверное увеличение частоты объективного эффекта с 56% в группе бевацизумаба до 72% в группе цетуксимаба и медианы продолжительности жизни с 25 мес. до 33,1 мес. соответственно (HR=0.70 p=0.006). У больных с диким типом генов K- и N-RAS предпочтительнее является использование цетуксимаба при добавлении к химиотерапией первой линии комбинацией FOLFIRI.

Исследование GALGB/SWOG 80405 имело другой дизайн. Больным местно распространенным или метастатическим колоректальным раком с диким типом гена K-RAS (отсутствие мутаций в 12 и 13 кодонах) проводили химиотерапию первой линии по выбору врача (FOLFOX или FOLFIRI) с добавлением или цетуксимаба или бевацизумаба. Основным критерием эффективности было медиана времени до прогрессирования. На съезде ASCO в этом году были представлены результаты лечения 1137 больных включенных в исследование, 77% из которых получали FOLFOX и только 23% FOLFIRI [3]. Медиана времени до прогрессирования не различалась и

Продолжение на стр. 2

Начало на стр. 1

составила 10,8 месяцев в группе с бевацизумабом и 10,4 месяца в группе с цетуксимабом (HR=1.04 p = 0.55). Медианы продолжительности жизни также не различались и составили 29 мес.и 29,9 мес. соответственно. У больных, получавших комбинацию FOLFOX, медиана продолжительности жизни были недостоверно выше в группе с цетуксимабом: 26,9 мес. в сравнении с 30,1 мес. (HR=0,9 p = 0.09). В малочисленной группе FOLFIRI - незначимо выше в группе с бевацизумабом: 33,4 мес. в сравнении 28,9 мес. (HR=1,2 p = 0.28). Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 52% в группе с бевацизумабом и 54% в группе цетуксимаба. Авторы сделали вывод, что цетуксимаб и бевацизумаб при добавлении к химиотерапии первой линии больным колоректальным раком с отсутствием мутации в гене K-RAS обладают одинаковой эффективностью и сравнимой переносимостью.

Исследование GALGB/SWOG 80405 имело другой дизайн. Больным местно распространенным или метастатическим колоректальным раком с диким типом гена K-RAS (отсутствие мутаций в 12 и 13 кодонах) проводили химиотерапию первой линии по выбору врача (FOLFOX или FOLFIRI) с добавлением или цетуксимаба или бевацизумаба. Основным критерием эффективности было медиана времени до прогрессирования. На съезде ASCO в этом году были представлены результаты лечения 1137 больных включенных в исследование, 77% из которых получали FOLFOX и только 23% FOLFIRI [3]. Медиана времени до прогрессирования не различалась и составила 10,8 месяцев в группе с бевацизумабом и 10,4 месяца в группе с цетуксимабом (HR=1.04 p = 0.55). Медианы продолжительности жизни также не различались и составили 29 мес.и 29,9 мес. соответственно. У больных, получавших комбинацию FOLFOX, медиана продолжительности жизни были недостоверно выше в группе с цетуксимабом: 26,9 мес. в сравнении с 30,1 мес. (HR=0,9 p = 0.09). В малочисленной группе FOLFIRI - незначимо выше в группе с бевацизумабом: 33,4 мес. в сравнении 28,9 мес. (HR=1,2 p = 0.28). Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 52% в группе с бевацизумабом и 54% в группе цетуксимаба. Авторы сделали вывод, что цетуксимаб и бевацизумаб при добавлении к химиотерапии первой линии больным колоректальным раком с отсутствием мутации в гене K-RAS обладают одинаковой эффективностью и сравнимой переносимостью.

На съезде ESMO был представлен запланированный дополнительный анализ результатов исследования, из которого были исключены больные с мутациями гена K-RAS в 3 и 4 экзонах и гена N-RAS во 2, 3 и 4 экзонах [4]. Исключение этих больных, которые резистентны к цетуксимабу, увеличило медиану продолжительности жизни до 31,2 мес. и 32 мес. в группе бевацизумаба и цетуксимаба соответственно. При отсутствии разницы в продолжительности жизни использование цетуксимаба позволяет достоверно чаще достигнуть объективного противоопухолевого эффекта:68.6% в сравнении с 53.6% (p < 0.01).

Таким образом из проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Добавление моноклональных антител, блокириующих VEGF или EGFR, к химиотерапии первой линии существенно увеличивают медиану продолжительности жизни больных колоректальным с диким типом гена K-RAS и N-RAS с 20-24 мес. до 30-33 мес.
2. Цутуксимаб и бевацизумаб в равной степени эффективны при добавлении к первой линии химиотерапии.
3. Вместе с тем, при добавлении цетуксимаба как к комбинации FOLFOX, так и к комбинации FOLFIRI достоверно чаще наблюдаются объективные противоопухолевые эффекты. Это может быть основанием назначения цетуксимаба совместно с химиотерапией первой линии у больных с потенциально резектабельной метастатической болезнью. Достижение максимального противоопухолевого эффекта у большей группы больных дает шанс на выполнение радикальной резекции всех опухолевых очагов. Такая операция была выполнена у 135 больных в исследованииGALGB/SWOG 80405, для них медиана продолжительности жизни составила 60 месяцев[3]. Для больных метастатической болезнью без шансов выполнения радикальной резекции добавление как бевацизумаба, так и цетуксимаба позволяет достигнуть одинаково хороших результатов.
4. Проведенные исследования вновь подтверждают равную эффективность FOLFOX и FOLFIRI для проведения первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака. При этом результаты исследования GALGB/SWOG 80405свидетельствуют, что комбинация FOLFOX намного популярнее FOLFIRI.

Таблица 1. Результаты исследований FIRE-3 и GALGB/SWOG 80405.

	Число больных	ОЭ	PFS (мес.)	OS (мес.)
FIRE-3 [1]				
Все больные[1]	592			
FOLFIRI+цетуксимаб	297	62%	10,0	28,7
FOLFIRI+бевацизумаб	**295**	**58%**	10,3	**25,0**
Дикий тип K-RAS [1]				
FOLFIRI+цетуксимаб	**199**	**65%**	**10,4**	**33,1**
FOLFIRI+бевацизумаб	201	60%	10,2	25,6
Дикий тип K,N-RAS [2]				
ХТ+цетуксимаб		69%		32,0
ХТ+бевацизумаб		**54%**		**31,2**
GALGB/SWOG 80405				
Все больные[3]	1137			
ХТ+цетуксимаб	**576**		**10,8**	**29,9**
ХТ+бевацизумаб	**559**		**10,4**	**29,0**
FOLFIRI+цетуксимаб	**152**			**28,9**
FOLFIRI+бевацизумаб	**150**			**33,4**
FOLFOX+цетуксимаб	**426**			**30,1**
FOLFOX+бевацизумаб	**409**			**26,9**
Дикий тип K,N-RAS [4]				
ХТ+цетуксимаб		**69%**		**32,0**
ХТ+бевацизумаб		**54%**		**31,2**

Литература

1. Heinemann V., von Weikersthal L., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectalcancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014, 15: 1065–75

2. Stintzing S., Modest D., von Weikersthal L.F. et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. ESMO 2014, abstract LBA11.

3. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J. et al. CALGB/SWOG 80405:phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) oroxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt)untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum(MCRC). Proc. Am. Soc.Clin. Oncol. 2014; 32 (suppl): LBA3 (abstr).

4. Venook A.P., NiedzwieckiD., InnocentiF. et al. CALGB/SWOG 80405: PHASE III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). Annals of Oncology (2014) 25 (suppl_2): ii105-ii117

ПАЗОПАНИБ В КАЧЕСТВЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Комбинация производных платины и таксанов стала стандартом проведения химиотерапии первой линии при распространенном эпителиальном раке яичников. При ее проведении мы можем рассчитывать на медиану времени до прогрессирования 12-24 месяца иобщей выживаемости 36-60 месяцев в зависимости от объема метастатического поражения после выполнения циторедуктивной операции. Попытки улучшить результаты лечения за счет добавления к двойной комбинации таксанов и платины третьего препарата не привели у успеху. Последние годы предпринимаются попытки воздействия на ангиогенез, который играет важную роль в развитии метастазов эпителиального рака яичников.

Пазопаниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF, PDGFR и c-KIT. Этот препарат разрешен для клинического использования у больных метастатическим раком почки. Считается, что его противоопухолевый эффект в основ реализуется за счет подавление неоангиогенеза. Поскольку ангиогенез играет важнейшую роль в опухолевой прогрессии рака яичников и его подавление сочетается с достижением лучшего противоопухолевого эффекта и большей продолжительностью времени до прогресссирования, логичным представлялось добавление пазопаниба к проводимой химиотерапии.

В запланированном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы все больные эпителиальным раком яичников II-IV стадий получали химиотерапию первой линии комбинацией производные платины и таксанов, Те из них, у кого отсутствовали признаки прогрессирования и наличие метастатических очагов больших размеров (более 2 см) были рандомизированы на прекращение лечения после 6-8 курсов химиотерапии или поддержку пазопанибом в дозе 800 мг внутрь ежедневно в течение 2 лет. Основным критерием эффективности было время до прогрессирования (PFS), за которое принимали интервал с момента рандомизации до первых признаков прогрессирования заболевания. Другими критериями оценки были общая выживаемость (OS) и частота побочных проявлений.

В исследование было включено 990 больных из Европы, Северной Америки, Азии и Австралии, которые получили в среднем 7 курсов химиотерапии первой линии. Для 28% пациенток лечение начиналось с предоперационной химиотерапии с последующей циторедукцией. Для остальных циторедуктивная операция была выполнена на первом этапе, причем в оптимальном объеме у 74,6% и 68,8% в группе пазопаниба и плацебо соответственно. После проведенного лечения, которое включало операцию и химиотерапию первой линии, у 796 (85%) больных зафиксирована полная регрессия опухоли с нормализацией CA-125.

Среднее время приема пазопаниба составило 8,2 месяца и было существеннее короче приема плацебо – 11,2 мес. Основными причинами прекращения приема препарата были побочные эффекты, прогрессирование заболевания и решение больной. У 58% больных, принимавших пазопаниб, потребовалась редукция дозы, обусловленная токсичностью. Медина ежедневной дозы пазопаниба составила 585 мг. При этом у 75% пациентов из Азии потребовалась редукция дозы пазопаниба по сравнению с 36% больных из других регионов.

При медиане наблюдения 24 месяца медиана PFS составила 17,9 мес. в группе пазопаниба и 12,3 мес. в контроле (HR=0,77, p=0.0021). Дополнительный анализ показал, что выигрыш в PFS отмечается за счет неазиатской популяции, в то время как у пациентов из Азии увеличение PFS от добавление пазопаниба не наблюдается. Не отмечено существенной разницы в продолжительности жизни больных в обеих группах.

Наиболее частыми побочными эффектами 3-4 степени при приеме пазопаниба были гипертензия (31%), нейтропения (10%), гепатотоксичность за счет повышения активности трансаминаз (9%), диарея (8%), слабость (3%) и тромбоцитопения (3%). Эти осложнения были основной причиной редукции доз пазопаниба и его отмены.

Таким образом, данное исследование стало пятым по счету рандомизированным исследованием по изучение роли антиангиогенных препаратов при лечении больных эпителиальным раком яичников. В первых четырех исследованиях изучалось роль бевацизумаба при добавлении его к химиотерапии первой линии (GOG 218 и ICON 7) или лечении платиночувствительного (OCEANS) и платинорезистентного рецидива (AURELIA). Во всех четырех исследованиях добавление бевацизумаба давало достоверное увеличение продолжительности PFS, которое при этом не увеличивало общую выживаемость больных и не улучшало их качество жизни. На основании этих исследований бевацизумаб был разрешен для лечения больных эпителиальным раком яичников. В исследовании пазопаниба получен аналогичный результата – увеличение PFS без существенного влияния на продолжительность жизни. Однако назначение пазопаниба сопровождалось существенной токсичностью, следствием чего явилось редукция доз препарата и его отмена. На основании этого пазопаниб не может быть рекомендован в качестве поддерживающей терапии у больных с отсутствием прогрессированием на фоне первой линии химиотерапии.

Литература.

1. du Bois A., Floquet A., Kim J.-W. et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. J. Clin. Oncol. Published ahead of print September 15, 2014

2. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2011, 365:2473-2483.

3. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2011, 365:2484-2496.

4. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A., et al. OCEANS: A randomized, double- blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J.Clin.Oncol. 2012, 30:2039-2045.

5. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J.Clin.Oncol. 2014, 32:1302-1308.

ИНТЕРВЬЮ С ЛИДЕРОМ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ОНКОЛОГИИ, ДОКТОРОМ МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ЛАУРЕАТОМ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРЕМИИ, ПРОФЕССОРОМ ГУ РОНЦ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА РАМН НАТАЛИЕЙ ИННОКЕНТЬЕВНОЙ ПЕРЕВОДЧИКОВОЙ



Общество онкологов-химиотерапевтов поздравляет Наталию Иннокентьевну с Днем рождения и желает крепкого здоровья, благополучия, успехов в работе!

Уважаемая Наталия Иннокентьевна, человека определяет семья и семейные ценности. Какой была Ваша семья, Ваши родители?

У меня были замечательные родители, врачи. Мой папа в 1913 году окончил медицинский факультет Императорского Томского университета и в Первую мировую ушёл на фронт военным врачом. Был эпизод, когда во время тяжёлых боёв из строя вышли все кадровые офицеры, и папа вынужден был заменить командира. За подвиги против неприятеля он был пожалован орденом Святого Владимира 4 степени с мечами и бантом, дающим право на потомственное дворянство. Но правом этим воспользоваться не успел. Мама тоже ушла на войну после окончания Харьковского Императорского университета. На фронте мои родители и поженились. В мирное время папа продолжал работать в госпиталях – Омском и Иркутском, Иркутском мединституте. В Иркутске я и родилась. Папа защитил диссертацию по кожным болезням, его большим увлечением была лепра, и получил звание профессора. Позже папу пригласили на заведование кафедрой кожных и венерических болезней в Астраханский медицинский институт, а мама заведовала кафедрой госпитальной терапии. Папа на базе Астраханского лепрозория организовал Институт по изучению лепры, был его директором и долгие годы научным руководителем.

В шестидесятые в одной американской газете была опубликована заметка о том, что советский онколог Наталия Переводчикова посетила конференцию в окружении восьми молчаливых мужчин. Вы блестяще знаете и знали английский язык тогда, когда в почёте было только «советское», нетрадиционное изучение иностранных языков.

Это была забавная история, когда я поехала на конференцию в качестве переводчика делегации гематологов, ни один из которых не знал английского языка. Знанием нескольких иностранных языков я обязана своим родителям. Они уделяли большое внимание воспитанию и очень хотели, чтобы дети, а у меня ещё есть брат, знали языки. Хотя в те годы это не было принято, и окружающие осуждали родителей за то, что они якобы «мучили» детей. Но я и сама всегда с удовольствием этим занималась, и никогда меня учёба не тяготила.

Честно говоря, я не могу вспомнить, когда меня стали учить немецкому языку, кажется, что я всегда его знала. Немецкому меня учила Бонна, немка по национальности, с детьми она разговаривала только по-немецки. Позже я стала учить английский и французский, но французским приходилось не очень часто пользоваться, поэтому у меня неотработанное произношение, читать я могу всё, но сама считаю, что французский у меня плохой. Мне было легко изучать языки, и профессионально мне это пригодилось. У меня была замечательная преподавательница, и я очень любила своих учителей. За эти знания я благодарна моим родителям.

Мне кажется, что в детстве Вы были правильной и очень дисциплинированной девочкой, «круглой» отличницей с большими бантами.

Бант действительно был, но только один. А училась я всегда очень хорошо, мне это было интересно. Так сложилось, что и учителя мне очень нравились. Маленькой мне очень хотелось учиться лучше всех в классе, я так и делала. Очень была старательной девочкой, отличницей, все годы моя фотография была на доске Почёта.

Ваш папа занимался лепрой, был очень известным учёным. Было бы совершенно естественно пойти по стопам отца и стать если уж не лепрологом, то дерматовенерологом. Вы же занялись не очень по тому времени развитой онкологией. Как это получилось?

В медицину я попала, в известной мере, случайно. В Астрахани было только три института: медицинский, педагогический и рыбной промышленности. Из всех возможных ВУЗов самым привлекательным для меня был медицинский, куда я и поступила.

Когда же я закончила Астраханский медицинский институт, мама очень хотела, чтобы я пошла на какую-нибудь теоретическую кафедру, но я хотела быть только терапевтом. Так как я была сталинской стипендиаткой, то первая выбирала специальность при распределении, и меня приняли в клиническую ординатуру по терапии. После окончания ординатуры меня оставили работать ассистентом. (В то время аспирантура была только по фундаментальным теоретическим наукам.)

В онкологию я попала совершенно случайно, мне просто повезло. Я подготовила кандидатскую диссертацию по кардиологии, по электрокардиографии, и поехала на защиту в г. Горький (Нижний Новгород). В то время Астраханский мединститут не имел права на проведение диссертационной защиты. На учёном совете случайно оказался Н.Н. Блохин, он уже работал в Москве и был приглашён оппонентом на защиту докторской диссертации по хирургии. Ему понравилось, как я выступила. Мой шеф, профессор терапии Шестаков Сергей Вячеславович, собирался переезжать из Астрахани в Куйбышев, куда его пригласили заведовать кафедрой, и он рекомендовал меня Николаю Николаевичу как терапевта.

Для химиотерапевта Ваши книги стали «букварём» в профессии, они и по сей день настольные у каждого онколога. При Вашем непосредственном участии рождалась советская, российская химиотерапия.

Уверена, она родилась бы и без меня. Я пришла работать в Институт экспериментальной патологии и терапии рака не онкологом, а терапевтом. Клиника тогда была маленькая, я отвечала за всю подготовку больных к операции, даже наркоз давала. Просто так исторически сложилось, что в то время в центре как раз начинались исследования по химиотерапии. Совершенно естественно, что и я стала в них участвовать: обрабатывала материалы и как старший научный сотрудник отвечала за эту часть научной работы.

Мне очень повезло, что я попала именно к Николаю Николаевичу Блохину. Когда я пришла в институт знакомиться, проходила какая-то онкологическая конференция, я посидела на этой конференции и пришла в полное уныние, потому что мне все казались такими умными, такие учёные слова говорились, а я ничего из сказанного не понимала. Я и посетовала Николаю Николаевичу, что совершенно ничего в онкологии не знаю и не понимаю. Он долго смеялся и сказал, что у нас очень много тех, кто всё знает, вот давайте для разнообразия и поработайте с нами. Но мне очень нравилась терапия, а онкологом я быть и не думала, и Николай Николаевич разрешил мне раз в неделю ездить в терапевтическую клинику, чтобы я посещала обходы. Николай Николаевич пообещал, что если мне не понравится в онкологии, то он поможет мне перейти в терапию. И действительно, через несколько месяцев мне предложили должность в институте терапии, но я уже сама не хотела уходить от Николая Николаевича, потому что с ним было чрезвычайно интересно.

Н.Н. Блохин был человеком блестящих способностей, талантливый, очень порядочный и интересный. Но самое главное, он вокруг себя собирал людей талантливых и умел создавать такую обстановку, что всем было интересно. Мы не просто работали, у нас было постоянное ощущение рождающегося открытия, чего-то совершенно нового. С ним было очень интересно на обычных обходах и вместе смотреть больных. Большая удача, что я попала работать в институт. Вообще мне очень везло с руководителями. Когда было создано отделение химиотерапии, Николай Николаевич пригласил заведовать им профессора Астрахана В.И., который работал у Ларионова. Он в своё время начинал как хирург, но потом перешёл работать в экспериментальную лабораторию и был очень образованным специалистом.

Николай Николаевич Блохин собрал в институт людей, ставших гордостью российской онкологии. Но он был хирургом, а они не очень жалуют химиотерапию, хоть и признают её успехи.

Н.Н. Блохин был человеком широких взглядов на всё, в том числе и на медицину. Николай Николаевич был блестящим хирургом и клиницистом и уделял особое внимание развитию нового в онкологии, а химиотерапия и была тем новым. Химиотерапия тогда была совсем слабенькая – выраженная токсичность, очень мало препаратов, но он всемерно поддерживал это направление, в том числе и своим примером. Сам занимался химиотерапией в своей клинике, лично руководил первыми клиническими испытаниями новых препаратов, чем содействовал развитию химиотерапии в нашем институте. В других онкологических институтах приоритетами оставались хирургия и лучевая терапия, а лекарственной терапии практически не уделялось внимание. Николай Николаевич пригласил в институт из Ленинграда основоположника экспериментальной химиотерапии Ларионова Л.Ф., создававшего в своей лаборатории новые препараты. Эти препараты испытывались непосредственно в клинике, что очень много дало развитию советской химиотерапии. А клиника в то время была очень небольшая, там были и больные, получавшие хирургическое лечение, и химиотерапевтические пациенты.

Это была эпоха, когда постоянно нужно было доказывать, что химиотерапия – это наука. Николай Николаевич первый сделал доклад на сессии Академии медицинских наук, рассказал о первых исследованиях в химиотерапии и демонстрировал фотографии пролеченных больных. Он не старался всё взять «под себя», подмять; как прекрасный организатор, он помогал нам развиваться. Это было неоценимо для развития всего направления.

Вы приняли отделение химиотерапии от профессора Астрахана в непростые шестидесятые, с 1969 года Вы – руководитель первого отделения химиотерапии в СССР. Работа отнимала всё время и силы, или же оставалось ещё и на «участие в жизни общества»?

Честно говоря, меня увлекала работа, она была очень интересная.

Чего не достаёт в облике современного химиотерапевта? Чем сегодняшние отличаются от первого поколения?

Отличаются только в лучшую сторону. В последние годы синтезировано большое количество новых средств с совершенно отличным механизмом действия. Другое понимание процессов, происходящих в опухоли. Появился новый класс таргетных препаратов, создание которого стало возможным только благодаря достижениям экспериментальной онкологии, молекулярной биологии. Химиотерапия очень быстро развивается, в настоящее время это самый динамичный раздел онкологии. Совсем другие возможности у лекарственной терапии, и в портфеле врача более ста препаратов, которые ещё и можно по-разному комбинировать. Очень много информации для врачей и пациентов, доступна современная литература, интернет. И это помогает работать на качественно другом уровне.

А хобби и пристрастия у Вас есть?

Всепоглощающего хобби нет. Я очень люблю комнатные растения, в квартире есть эркер, где много света, и там стоит множество разных цветов. У меня всё растёт очень хорошо, хоть никаких волшебных действий я с ними не произвожу, просто ухаживаю за цветами «по науке», за каждым видом по-своему, строго как написано в книжке. А вот огород, дача меня не особенно увлекают. Люблю читать мемуарную литературу. Люблю ходить по магазинам, очень люблю.

Вы чрезвычайно строго относитесь к себе и очень доброжелательны к другим. Общепризнано, что Вы – одна из красивейших женщин в онкологии, стопроцентных женщин. Расскажите про «чисто женские штучки», Ваши любимые марки парфюма, одежды.

Я не могу сказать, что предпочитаю одежду каких-то определённых дизайнеров и только её и ношу. Мне нравятся действительно красивые, стильные вещи. Как любой женщине, мне интересно смотреть на многие дизайнерские изыски, но нереально одеваться в Шанель или Диор. Эти вещи, прежде всего, недоступны по цене и неприменимы лично ко мне; эта одежда не соответствует моему внутреннему содержанию. Мне нравится и я с удовольствием ношу одежду от Марины Ринальди и МаксМара. К парфюму отношусь прохладно, мало какие запахи нравятся, пользуюсь очень умеренно, но очень не люблю злоупотребления духами.

Есть ли у Вас личный секрет женской привлекательности?

Секрет в том, что секрета нет. Просто так получается.

RUSSCO благодарит российский онкологический портал ONCOLOGY.RU за предоставление материала, беседу вела Наталья Мещерякова

oncology.ru®

ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ И ПАЦИЕНТ: КАКОВА РОЛЬ БОЛЬНОГО В РЕГИСТРАЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ?



Владимирова Любовь Юрьевна,
Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ, Ростов-на-Дону

Когда врач с пациентом обсуждают начало новой терапии, одним из самых часто задаваемых вопросов является: «Как это лечение повлияет на мое самочувствие? Какое влияние данный препарат оказывает на других больных?» К сожалению, онкологи располагают информацией о проявлениях токсичности, которая основана не на прямой регистрации ее от пациента, а исходящей через врачей или научных сотрудников, которые проводят клинические исследования (1-4).

Чем более субъективный характер носит симптом, тем сложнее врачу точно определить его степень(5). Это отличает субъективные симптомы побочных эффектов (например, тошнота, усталость, сенсорная нейропатия) от информации по токсичности, основанной на объективной оценке лабораторных данных, которые основаны на более полной и надежной информации(например, нейтропения). По этой причине часто симптом остается недооцененным при включении больного в исследование, и если симптом регистрируется позже, не всегда ясно был ли он вначале или появился во время лечения. Кроме того, можно пропустить последовательность возникновения симптомов, если их несколько. В результате, утрачивается точность оценки токсичности в исследовании и создается неполная картина того, что происходит с больным при оценке риска и пользы от терапи(5, рис.1).

Итак, когда онкологи подбирают больному курс терапии, они располагают информацией из исследований, которая не отражает в полной мере, как пациент на самом деле себя чувствовал. Результаты, полученные от пациентов(patient reported outcomes – PRO), являются событиями или явлениями, полученными напрямую от больного без фильтрации или интерпретации кем-либо еще. PRO могут включать симптомы заболевания и их влияние на качество жизни, удовлетворение помощью или даже приверженность лечению. В последние годы возрос интерес к сбору данных PRO в клинических исследованиях и обычной практике для оценки качества лечения и для понимания перспектив больного(6). Это требует интеграции PRO в электронную историю болезни и он-лайн порталы для больных, если таковые существуют в онкоцентрах. Однако считается, что PRO не являются источником для регистрации побочных эффектов в онкологии.

В 2008г. Национальный Институт Рака США(NCI) начал программу по созданию общих терминологических критериев побочных эффектов (CTCAE), которые являются стандартной системой для регистрации токсичности в онкологии. Версия для больного называется «PRO-CTCAE». Из приблизительно 800 видов токсичности в перечне CTCAE, 78 были выделены в PRO-CTCAE для определения больными. Были разработаны критерии градации по каждому виду токсичности, которые углубленно тестировали в когнитивном интервью пациента(7). Далее их проверили на достоверность и надежность в большом исследовании, проведенном на национальном уровне США (8,9).

Предположительно не все 78 видов токсичности из PRO-CTCAE могли бы быть оценены в каждом конкретном исследовании, но наиболее значимые могли бы быть включены в формы, заполняемые больным, наряду с введением механизма дополнительной, без запроса регистрации токсичности самим пациентом. Была создана программа для администрирования критериев для исследований через автоматическую телефонную сеть или интернет, которая принадлежит NCI. Множество кооперированных групп и индустрия клинических исследований сейчас инициировали оценку использования PRO-CTCAE с целью уточнить их технико-экономическую составляющую и ценность получаемой с помощью них информации. Такой подход может улучшить подбор доз в исследованиях ранних фаз и мониторинг безопасности в испытаниях III фазы. Ретроспективный анализ исследования NCCTG-9741, известного тем, что в контрольной группе имелась тяжелая гастроинтестинальная токсичность, и позволившего FDA зарегистрировать оксалиплатин при метастатическом колоректальном раке, показал, что диарея при таком подходе была распознана лучше, чем при обычной регистрации CTCAE (5,рис. 2).

Регистрация токсичности пациентом может иметь значение и при оказании ежедневной помощи онкобольным(10,11.12). Множество исследований показывают, что при амбулаторном назначении лекарственных препаратов, относящихся к биологической терапии, таргетной и гормонотерапии, особенно предназначенных для приема внутрь, токсичность часто остается невыявленной(13). Возможно, следует избегать модификации доз химиопрепаратов, если больной имел эти симптомы до визитов, на которых они были выявлены, что можно проверить при их регистрации между визитами, сделанной самостоятельно больным. Пациенту может быть предложено самостоятельное заполнение форм через интернет из дома или с помощью планшетов в палате, что улучшает выявление симптомов. Такой подход также имеет потенциал повысить эффективность онкологической помощи, если заранее предусмотреть такие осложнения, как например, дегидратация, что поможет избежать госпитализации.

Однако имеются определенные трудности по интеграции больного в ход работы по клиническим исследованиям и в ежедневную помощь. В некоторых учреждениях могут разниться подходы по сбору и регистрации данных по токсичности. Иногда в этот процесс вмешиваются или сестры, или врачи, иногда – и те и другие. Документация может храниться в бумажном виде, на специальных формах или в электронном виде. Еще не ясно, как организаторы клинических исследований могут оптимально использовать информацию, собранную от больного, чтобы она шла в помощь их основной документации. Эти вопросы в настоящее время изучают.

Если CTCAE создали систему, которую исследователи могут использовать для характеристики токсичности при лечении, то PRO-CTCAE позволят больным охарактеризовать и обсудить доступно и прозрачно имеющееся собственное понимание лечения. Когда пациент спросит, как он будет себя чувствовать, получая лечение, на свой насущный вопрос он будет иметь ответ на основании данных, полученных от самих больных. Видимо, это дело будущего.

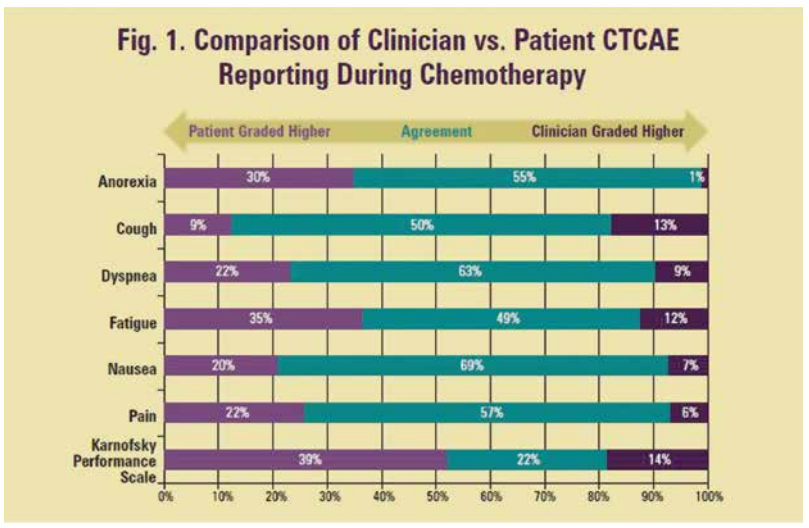


Рис.1.Сравнение оценки CTCAE во время химиотерапии врачом и пациентом.
Примечание к рисунку: светло-фиолетовый цвет-завышение степени больным;
Зеленый цвет - совпадение оценок;
темно-фиолетовыйвый цвет- завышение степени врачом.

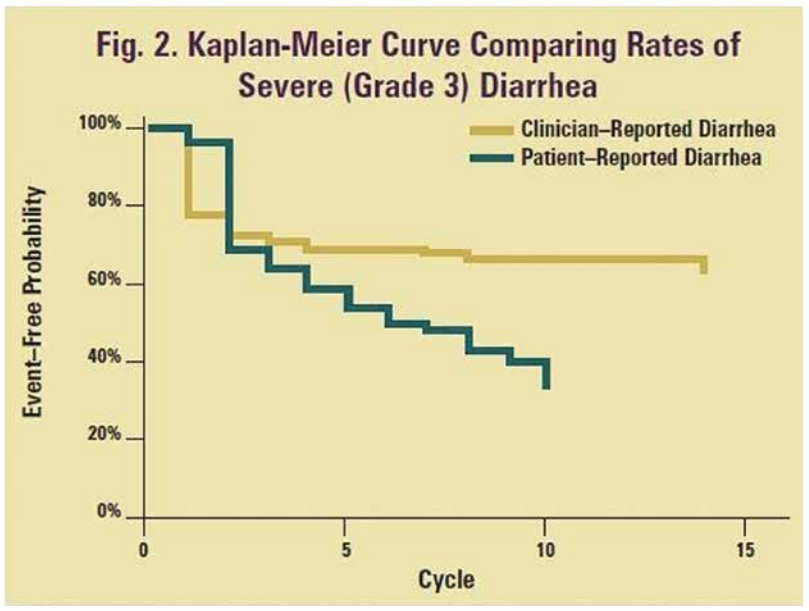


Рис.2. Сравнительная оценка тяжести диареи(3 степени) по Каплану-Мейеру
Примечание к рисунку: Вертикальная ось - бессобытийная вероятность,
горизонтальная ось - циклы; Желтый цвет - диарея, оцененная врачом;
Зеленый цвет - диарея, оцененная больным.

Литература:

1. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. N. Engl. J. Med. 2010; 362(10):865-869. PMID: 20220181.

2. Atkinson T.M., Li Y., Coffey C.W., et al. Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians. Qual. Life Res.2012;21:1159-1164. PMID:21984468. Epub 2011 Oct8.

3. Fromme E.K., Eilers K.M., Mori M., et al. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. J. Clin. Oncol.2004; 22(17):3485-3490.

4. Quinten C., Maringwa J., Gotay C.C., et al. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. J. Natl. Cancer. Inst. 2011 ;103(24):1851-1858. PMID: 22157640. Epub 2011 Dec 7.

5. Basch E., Iasonos A., McDonough T, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Lancet Oncol. 2006;7(11):903-909. PMID: 17081915.

6. Bruner D.W., Hanisch L.J., Trotti A. et al. Stakeholder perspectives on implementing the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Trans. Behav.Med. 2011;1(1):110-122.

7. Hay J., Atkinson T.M., Mendoza T.R., et al. Refinement of the patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) via cognitive interviewing. J. Clin. Oncol. 2010; 28:15s (suppl; abstr. 9060).

8. Dueck A.C., Mendoza T.R., Mitchell S.A. et al. Validity and reliability of the patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J. Clin. Oncol. 2012; 30(15S) (suppl; abstr 9047).

9. Mitchell S.A., Lang K., Nichols C., et al. Validation of the NCI Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) in women receiving treatment for metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 2012; 30(15S) (suppl; abstr 9144).

10. Snyder C.F., Aaronson N.K., Choucair A.K., et al. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. Qual. Life Res. 2012;21(8):1305-14. PMID: 22048932. Epub 2011 Nov.

11. Bennett A.V., Jensen R.E., Basch E.. Electronic patient-reported outcome systems in oncology clinical practice. CA Cancer J. Clin. 2012;62(5):337-47. PMID: 22811342.

12. Abernethy A.P., Ahmad A., Zafar S.Y., Wheeler J.L., Reese J.B., Lyerly H.K. Electronic patient-reported data capture as a foundation of rapid learning cancer care. Med. Care. 2010 Jun; 48(6 Suppl):S32-38. PMID: 20473201.

13. Wagner L.I., Zhao F., Chapman J-A.W., et al. Patient-Reported Predictors of Early Treatment Discontinuation: NCIC JMA27/ E1Z03 Quality of Life Study of Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer Randomized to Exemestane or Anastrozole. Presented at San Antonio Breast Conference; December 9, 2011; San Antonio, TX.

ПРЕСС-РЕЛИЗ
ПЕПАРАТ Перьета®

Базель, 28 сентября 2014 год

Перьета® (пертузумаб) в комбинации с Герцептином® (трасту зумаб) и доцетакселом увеличивает продолжительность жизни пациенток с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы на 15,7 месяцев по сравнению со стандартным режимом Герцептин/доцетаксел

• Окончательные результаты исследования III фазы CLEOPATRA показали достоверное увеличение медианы общей выживаемости до 56,5 месяцев в подгруппе пациенток, получавших в качестве терапии 1-ой линии препарат Перьета в комбинации с Герцептином и доцетакселом. В группе сравнения (пациентки получали комбинацию Герцептина и доцетаксела) медиана общей выживаемости составила 40,8 месяцев

• Медиана общей выживаемости в подгруппе Перьеты составила почти пять лет и является на сегодняшний день максимальной для пациенток с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы[1]

Компания Рош (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) представила финальный анализ данных по общей выживаемости, полученный в рамках исследования III фазы CLEOPATRA: применение препарата Перьета (пертузумаб) в комбинации с препаратом Герцептин (трастузумаб) и доцетакселом в 1-ой линии лечения HER2-положительного метастатического рака молочной железы на 15,7 месяца увеличивает медиану общей выживаемости по сравнению со стандартным режимом Герцептин/доцетаксел (медиана ОВ 56,5 и 40,8 месяцев, соответственно; ОР 0.68, p=0.0002).1 В исследовании не было получено дополнительных данных по безопасности.1 Результаты были представлены на Президентском симпозиуме в рамках конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO 2014) в Мадриде, Испания (реферат №350O_PR; воскресенье, 28 сентября, 16:00 – 17:30 по центральноевропейскому летнему времени) и официальном пресс-брифинге ESMO.

«При применении Перьеты в комбинации с Герцептином и химиотерапией удалось добиться самого продолжительного показателя медианы общей выживаемости из всех, полученных на сегодняшний день в рамках клинических исследований с включением больных HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, – говорит Сандра Хорнинг, доктор медицины, главный медицинский директор, глава глобального подразделения компании Рош по разработке лекарственных препаратов. - Медиана общей выживаемости, равная почти пяти годам у пациенток, получавших комбинацию с Перьетой, на 15,7 месяцев превысила соответствующий показатель у тех, кто получал только Герцептин и химиотерапию. Такой значительный прогресс является крайне редким, если речь идет о лечении распространённого рака».

Перьета одобрена в США, ЕС и России для лечения пациентов с метастатическим или местно-рецидивирующим, неоперабельный раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с Герцептином и доцетакселом при отсутствии ранее проводимого лечения или при прогрессировании заболевания после проведения адъювантной терапии.

В США препарат Перьета получил ускоренную регистрацию в показании «неоадъювантная терапия HER2-положительного рака молочной железы» (FDA: Управление по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания, США). Заявка на регистрацию данного показания подана в Европейское агентство по лекарственным средствам и планируется для подачи в Российской Федерации.

Об исследовании CLEOPATRA[2]

CLEOPATRA (CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab) – международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы. В исследовании изучалась эффективность и безопасность применения препарата Перьета в комбинации с Герцептином и доцетакселом в сравнении с терапией Герцептином и доцетакселом. В исследование было включено 808 больных HER2-положительным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ), которые ранее не получали лечения по поводу метастатической болезни. Первичной целью исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП) по независимой оценке, дополнительными целями – общая выживаемость (ОВ) и профиль безопасности.

Результаты промежуточного анализа ОВ в исследовании CLEOPATRA были представлены в 2012 году на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио, США (SABCS).3 На момент проведения промежуточного анализа в группе пациенток, получавших комбинацию с Перьетой, медиана ОВ не была достигнута, так как более половины пациенток оставались живы.3 Результаты, представленные на ESMO в сентябре 2014 года относятся к заключительному анализу ОВ, запланированному для проведения при медиане наблюдения более 50 месяцев: медиана ОВ в группе Перьеты составила 56,5 месяцев, в контрольной группе – 40,8 месяцев.1 Эти данные планируются для представления в регуляторные органы для включения в инструкцию по медицинскому применению препарата Перьета. Данные по профилю безопасности Перьеты в заключительном анализе исследования CLEOPATRA согласуются с полученными ранее, включая кардиологическую безопасность при длительном применении препарата.1 Новых данных, в отношении безопасности применения препарата Перьета при проведении заключительного анализа не получено.

Обновленные данные, полученные в рамках исследования CLEOPATRA, были представлены на конгрессе ESMO 2014[1]:

• В группе пациенток, получавших комбинацию с препаратом Перьета, отмечено снижение относительного риска прогрессирования заболевания или смерти на 32% по сравнению с пациентами, получавшими только Герцептин и химиотерапию (ОВ: ОР=0.68, 95% ДИ 0.56-0.84; p=0.0002; ВБП: ОР=0.68, 95% ДИ 0.58-0.80).

• При длительном периоде наблюдения (медиана наблюдения 50 месяцев) сохранилось увеличение медианы ВБП более чем на 6 месяцев (медиана ВБП составила 18,7 месяца в подгруппе пациентов, получавших Перьету в комбинации с Герцептином и доцетакселом, и 12,4 месяца – в подгруппе пациентов, получавших только Герцептин и химиотерапию).

• Наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в группе Перьеты (НЯ, с частотой более 25% или разницей между группами, превышающей 5%), являлись диарея, сыпь, воспаление слизистых оболочек, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, зуд, фебрильная нейтропения, сухость кожи, мышечные спазмы.

• Наиболее частыми НЯ 3-4 степени тяжести (с частотой более 10%) являлись лейкопения (снижение количества лейкоцитов), фебрильная нейтропения.

О препарате Перьета

Перьета (пертузумаб) представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно взаимодействует с отвечающим за димеризацию внеклеточным субдоменом II HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа). Связывание пертузумаба с субдоменом II блокирует процесс лиганд-зависимой гетеродимеризации HER2 с другими белками семейства HER, включая EGFR (рецептор эпидермального фактора роста человека), HER3 (рецептора эпидермального фактора роста человека 3-го типа) и HER4 (рецептора эпидермального фактора роста человека 4-го типа). Подавление процессов HER2 димеризации приводит к блокаде внутриклеточных MAP- и PI3K-сигнальных путей, что обеспечивает торможение опухолевого роста и апоптоз. Кроме этого, пертузумаб способствует активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности.

В рамках клинических исследований продемонстрировано значительное увеличение эффективности противоопухолевой терапии HER2-положительного рака молочной железы при использовании комбинации двух таргетных препаратов: Перьеты и Герцептина. Связываясь с различными участками HER2 рецептора, Перьета и Герцептин имеют взаимодополняющие механизмы действия. В результате - комбинация Перьеты и Герцептина обеспечивает блокаду большего количества HER-опосредованных сигнальных путей, чем каждый из препаратов в отдельности, что приводит к выраженному противоопухолевому эффекту.

О препаратах компании Рош для лечения HER2-положительного рака молочной железы

Компания Рош более 30 лет является лидером в области исследования лекарственных веществ, воздействующих на сигнальные пути HER2 и стремится к улучшению состояния здоровья, качества и продолжительности жизни пациентов с ранним и метастатическим HER2-положительным раком молочной железы.

HER2-положительный рак молочной железы встречается примерно в 20% случаев и характеризуется агрессивным течением, высоким риском метастазирования и низкими показателями выживаемости. 4 Три инновационных лекарственных препарата, разработанных компанией Рош для лечения HER2-положительного рака молочной железы (Герцептин, Перьета, Кадсила), полностью меняют прогноз заболевания: за последние 15 лет эффективность лечения данных больных улучшилась настолько, что результаты лечения пациенток с HER2-положительной формой заболевания уже превосходят результаты лечения пациенток с менее агрессивным HER2-негативным раком.5

Предиктором эффективности анти-HER2-препаратов является положительный HER2 статус опухоли. В связи с этим, определение HER2 статуса при раке молочной железы необходимо для выявления пациентов, у которых ожидается наибольшая эффективность от применения данных препаратов.

О компании Рош

Компания Рош входит в число ведущих компаний мира в области фармацевтики и является лидером в области диагностики in vitro и гистологической диагностики онкологических заболеваний. Стратегия, направленная на развитие персонализированной медицины, позволяет компании Рош производить инновационные препараты и современные средства диагностики, которые спасают жизнь пациентам, значительно продлевают и улучшают качество их жизни. Являясь одним из ведущих производителей биотехнологических лекарственных препаратов, направленных на лечение онкологических, офтальмологических и аутоиммунных заболеваний, тяжелых вирусных инфекций, нарушений центральной нервной системы и пионером в области самоконтроля сахарного диабета, компания уделяет особое внимание вопросам сочетания эффективности своих препаратов и средств диагностики с удобством и безопасностью их использования для пациентов.

Компания была основана в 1896 году в Базеле, Швейцария и на протяжении уже более 100 лет вносит значительный вклад в мировое здравоохранение. Двадцать четыре препарата Рош, в том числе жизненно важные антибиотики, противомалярийные и химиотерапевтические препараты, включены в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ. В 2013 году штат сотрудников группы компаний Рош составил более 85 000 человек, инвестиции в исследования и разработки 8,7 миллиардов швейцарских франков, а объем продаж составил 46,8 миллиарда швейцарских франков. Компании Рош полностью принадлежит компания Genentech, США и контрольный пакет акций компании Chugai Pharmaceutical, Япония. Дополнительную информацию о компании Рош в России можно получить на сайте www.roche.ru

Все товарные знаки, использованные или упомянутые в данном пресс-релизе, защищены законом.

Ссылки

1. Swain S. et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). European Society for Medical Oncology 2014, abstract #350O_PR

2. F. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov NCT00567190. National Library of Medicine. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567190

3. Swain S. et al. Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive first-line metastatic breast cancer. Poster presentation at the 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract # P5-18-26.

4. Wolff A.C. et al. Arch Pathol Lab Med 2007; 131:18-34

5. Dawood S. et al. J Clin Oncol 2010; 28:92

ALK-ПОЗИТИВНЫЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ



К.К.Лактионов
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Последнее десятилетие мы наблюдаем как в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) происходят принципиальные изменения. И, хотя гистологический подтип опухоли остается важным фактором при выборе режима химиотерапии, сегодня мы знаем, что наличие ключевых повреждений генома опухолевой клетки, таких как активирующие мутации или транслокации предполагает высокую эффективность молекулярно-направленной – «таргетной» терапии.

Выбор варианта лечения НМРЛ все чаще определяется молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Ранний опыт таргетного лечения в общей (неизбирательной) популяции НМРЛ ингибиторами тирозинкиназ (иТК) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) разочаровал. Но неудача только подхлестнула поиск возможных причин все же отмеченных выраженных эффектов у некоторых больных. Оказалось, что препараты иТК EGFR (гефитиниб и эрлотиниб) были эффективны при опухолях с некоторыми видами мутаций гена EGFR. Клинические исследования (КИ) гефитиниба и эрлотиниба уже в 1 линии терапии зарегистрировали > 60% объективных эффектов и значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВбП), подтвердили предиктивное значение мутации EGFR в опухоли для молекулярно-направленного лечения. Прошло всего 3 года и в руках исследователей оказался кризотиниб – иТК, высокоэффективный при НМРЛ с транслокацией гена киназы анапластической лимфомы (ALK - anaplastic lymphoma kinase). Еще через 4 года от момента выявления транслокации ALK у 2-7 % больных раком легкого Комитетом по контролю продуктов и лекарств США (US Food and Drug Administration, FDA) был зарегистрирован кризотиниб (август 2011 г), как препарат эффективный в лечении ALK-позитивного НМРЛ.

Транслокации ALK, как активирующая онкогенная мутация в злокачественных опухолях человека.

Ген ALK («дикий») в нормальных условиях кодирует соответствующий трансмембранный тирозинкиназный рецептор ALK, передающий внутрь клетки активирующий сигнал через ряд других ферментов, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и Янус (Janus)-киназу (JAK) [1]. В нормальных условиях рецептор ALK обнаруживается в центральной нервной системе, тонком кишечнике и яичках. Хотя его функциональное значение пока не совсем понятно, предполагается, что он играет важную роль в развитии нервной системы.

Уже в 1990 году было показано, что ген ALK участвует в канцерогенезе. Свое название он получил от заболевания - анапластической лимфомы, при котором в клетках опухоли был впервые выявлен этот вариант генетического нарушения – соответственно, киназа анапластической лимфомы [2]. Только сейчас стало понятно, что ALK приобретает онкогенные свойства различными путями: через приобретенные мутации гена ALK с повреждением его функций, через гиперэкспрессию специфического ALK-белка, или, чаще, через транслокацию участков хромосом с образованием функционально активного химерного гена. Гиперэкспрессия химерного гена ALK сопровождается патологической активацией ALK–рецептора и связанных с ним нисходящих внутриклеточных путей. Однажды возникшая неконтролируемая пролиферация в клетке неизбежно приводит к ее опухолевому перерождению (Рисунок 1).

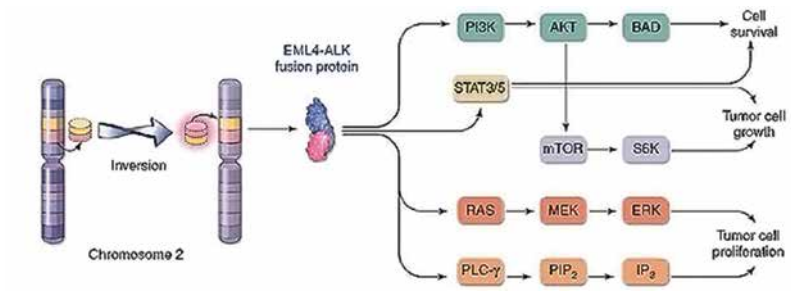


Рисунок 1. Активация ALK и путь возникновения ALK-позитивного НМРЛ.

\В 2007 году при исследовании культуры опухолевых клеток, полученных из аденокарциномы легкого японского мужчины (курильщика) была обнаружена онкогенная перестройка (реарранжировка, или транслокация) гена ALK, вовлекавшая ген EML4 в положении 5' [3]. Химерный ген EML4-ALK образуется в результате инверсии небольшой части 2p хромосомы со слиянием, как правило, различных участков гена EML4 и части гена ALK [3]. Описаны и другие 5'-партнеры транслокации гена ALK при раке легкого (KIF5B и TFG), но EML4-ALK - основной вариант реарранжировки ALK при НМРЛ [4,5].

В случае реарранжировки ALK, партнеры (NPM и EML4) сливаются с доменом ALK, кодирующим внутриклеточный тирозинкиназный участок рецептора ALK, что приводит к аберрантной экспрессии белка в цитоплазму, активной димеризации и олигодимеризации химерных белков и патологической активации киназы рецептора ALK и связанных внутриклеточных сигнальных путей с неконтролируемой клеточной пролиферацией и опухолевой прогрессией.

ALK – позитивный рак легкого

Современные клинические руководства выделяют уникальную подгруппу больных НМРЛ, где опухоль содержит перестроенный ген ALK, так называемый ALK – позитивный (или ALK+) рак легкого [6]. Согласно современным оценкам, варианты перестройки ALK имеются в 3 % – 5 % случаев НМРЛ, в зависимости от популяции и используемого метода выявления ALK [6, 7].

Уже в первых работах было отмечено, что ALK-позитивный рак легкого чаще регистрируется в аденокарциномах, у некурящих (или малокуривших) и молодых пациентов [8, 9, 10]. Вероятность выявления в опухоли транслокации ALK в такой особой – «обогащенной» группе больных метастатической аденокарциномой легкого без мутации EGFR составляет ~30 % [9]. Однако, слияние EML4-ALK наблюдалось и у ранее куривших пациентов пожилого возраста [8]. В таблице № 1 приведены данные Европейского Консорциума по известным мутациям при раке легкого[11].

Следует отметить, что по некоторым оценкам, скрининг только в «обогащенной» популяции (аденокарцинома, некурящие) больных приводит к потере 50% случаев ALK-позитивного НМРЛ [12]. Поэтому определение статуса ALK необходимо во всех случаях заболевания, за исключением «чистого» плоскоклеточного рака и крупноклеточного рака без иммуногистохимических признаков аденокарциномы [13].

Пока остается неясным прогностическое значение выявленной в опухоли транслокации ALK [14, 15, 16]. Два сбалансированных анализа влияния статуса ALK на продолжительность жизни больных и выживаемость без прогрессирования (ВбП) не выявили достоверного различия между группами [14, 16]. Также, ретроспективный анализ показал, что у больных ALK-позитивным НМРЛ (в сравнении с ALK-негативным), назначение иТК EGFR ухудшает результаты - укорачивается ВбП [14,16].

Таким образом, ALK – позитивный НМРЛ - особая подгруппа опухолей исходно резистентных к иТК EGFR. Она клинически схожа (гистологически аденокарцинома, мало- или некурившие) с группой пациентов, имеющих мутацию EGFR в опухоли. Выявление химерного ALK, как правило, исключает наличие мутаций EGFR и KRAS; однако отмечались одновременные мутации [8, 9 17].

Диагностика транслокаций ALK

Сегодня для выработки лечебной тактики во всех случаях метастатического и местно-распространенного неплоскоклеточного рака легкого, помимо патоморфологического заключения, должна выполняться молекулярно-генетическая диагностика. Это необходимо для выявления случаев заболевания, ассоциированных с повреждениями генома (статус ALK, мутации EGFR, другие аномалии генома и биологические характеристики опухоли), чувствительных к направленной, т.е. таргетной терапии.

Необходимое условие полноценного тестирования - достаточный для анализа объем качественно подготовленной опухолевой ткани. Предпочтение отдается гистологическим образцам, хотя квалифицированные лаборатории могут выявлять мутации, как в цитологических препаратах, так и в крови. Предпочтительно, если образец опухоли получен до начала терапии; однако, по предварительным данным, биоптаты, полученные до или после завершения химиотерапии на основе препаратов платины, одинаково пригодны для анализа на транслокацию EML4-ALK [18].

Таблица 1. Клинические характеристики больных ALK+ НМРЛ

Всего пациентов (n=901)	ALK+ (n=75)	ALK-отр (n=826)	Значение p
Средний возраст	52 года	60 года	< 0,001
Никогда не курившие	61 %	31 %	0,001
Количество пачко-лет для ранее куривших	17	40	0,003
Метастатическое поражение печени	23 %	10 %	0,004

Особое значение приобретает культура работы с малым диагностическим материалом – образцами опухолевой ткани малого объема (например, с цитологическим препаратом). При недостатке диагностического материала резко возрастает вероятность ложноотрицательного заключения. Мы считаем оправданным повторное (иногда неоднократное) взятие диагностического материала и молекулярно-генетическое тестирование опухоли при отрицательном результате анализа цитологических препаратов, неуверенности лаборатории в точности своего заключения по причине малого количества и низком качестве проанализированных образцов.

Важнейшим условием для получения достоверного заключения о молекулярно-генетическом статусе опухоли является применение стандартизованных высокочувствительных и специфичных методик обнаружения искомых генетических поломок. Поскольку цена ошибки – как ложноположительный, так и ложноотрицательный ответ, может быть очень высока, большое значение придается системе внутреннего и внешнего контроля (аудита) качества диагностической лаборатории.

На сегодня в Российской Федерации нет единого общепринятого стандарта диагностики транслокаций ALK; лаборатории используют флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH), иммуногистохимическую (ИГХ) детекцию и полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки (см. табл. 2), техническое усовершенствование методик сближает их диагностические возможности по обнаружению транслокаций ALK.

Метод FISH для выявления ALK+ НМРЛ утвержден FDA как единственный тест, подтверждающий наличие данной реарранжировки в опухоли [19].

Практическое значение других методов обнаружения транслокации ALK – ПЦР и ИГХ исследования - пока не определено. Однако, ИГХ метод (с высокоспецифичными антителами) может использоваться как скрининг-тест реарранжировок ALK; положительный результат ИГХ–исследования, как правило, необходимо подтверждать FISH тестом [20, 21].

Еще один метод - CISH (chromogenic in situ hybridization), воспроизводимый и удобный в повседневной практике вариант определения реарранжировок ALK. Сохранение интактной архитектуры ткани позволяет одновременно проводить гистологическое исследование образца. В отличие от FISH, метод CISH подобно ИГХ, выполняется на световом микроскопе и может быть проведен в любой патологоанатомической лаборатории [22].

Кризотиниб (Ксалкори, XALKori; Pfizer) конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS1, реко-

Таблица 2. Диагностические методики обнаружения транслокаций ALK: преимущества и недостатки

Тест	Преимущества	Недостатки
FISH	• Утвержден FDA, используется как стандарт в большинстве рекомендаций • Высокая специфичность • Может выполняться на фиксированном в парафине материале • Анализируются все варианты реаранжировки ALK	• Необходим опытный врач лабораторной диагностики • Больше ложноотрицательных результатов • Большая стоимость исследования
ИГХ	• Относительная дешевизна • Возможность использования • в быстром широкомасштабном скрининге • Доступность • Небольшое количество диагностического материала • Может выполняться на фиксированном в парафине материале	• Чувствительность методики определяется специфичностью используемых антител • Больше ложноположительных результатов • Трудно интерпретировать промежуточные степени окрашивания • Желательно подтверждение FISH методом.
ПЦР	• Высокая чувствительность • Возможность количественной оценки • Небольшое количество диагностического материала	• Возможна деградация ДНК/РНК в фиксированном в парафине материале • Определяет только заданные варианты мутации - возможны ложноотрицательные результаты

FISH - флуоресцентная гибридизация in situ, ИГХ – иммуногистохимическая реакция, ПЦР - полимеразная цепная реакция, FDA – Комиссия по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США

мендован FDA 26 августа 2011 г. для лечения распространенного ALK-положительного НМРЛ на основании результатов I фазы клинического исследования. В 2013 г The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендовал применение кризотиниба при ALK- и ROS1-позитивных опухолях в качестве первой линии лечения распространенного НМРЛ [23].

Объективные эффекты кризотиниба зарегистрированы не только при НМРЛ с транслокацией ALK. Полные и частичные эффекты на лечении кризотинибом отмечены при многих распространенных солидных опухолях, включая ROS1-позитивный НМРЛ [24], мультиформную глиобластому с амплификацией c-MET [25], c-MET – амплифицированные опухоли пищевода и желудка [26], ALK-позитивную воспалительную миофибробластическую опухоль [27], ALK-позитивную диффузную В-клеточную лимфому [28], детскую и взрослую ALK-позитивную анапластическую крупноклеточную лимфому [28, 29] и детскую ALK-позитивную нейробластому [29].

Уже первое клиническое исследование (PROFILE 1001) показало очень высокую противоопухолевую эффективность молекулы PF-02341066 (кризотиниб) у больных (в том числе и НМРЛ) с транслокацией ALK [30]. В результате исследования были определены оптимальный терапевтический режим кризотиниба (250 мг внутрь 2 раза в день длительно) и фармакокинетические параметры. Максимальная концентрация препарата отмечается через 4-6 часов после приема натощак первой дозы, период полувыведения составляет 42 ч, равновесная концентрация достигается через 15 дней регулярного приема 2 раза в сутки. Биодоступность препарата составляет 43%, прием пищи мало влияет на всасывание. Кризотиниб метаболизируется в печени системой ферментов CYP3A4/5: следовательно, ингибиторы (напр., кетоконазол) CYP3A4/5 значимо замедляют, а индукторы (напр., рифампицин) – ускоряют выведение препарата.

Непосредственная эффективность кризотиниба в группе 116 больных

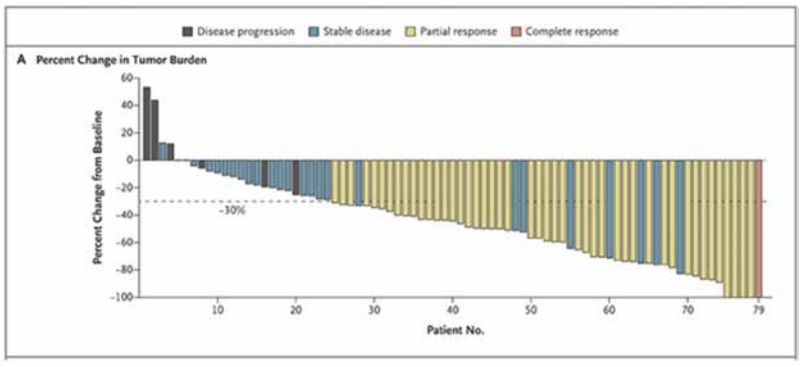


Рисунок 2. Объективный эффект у ALK-позитивных пациентов, на фоне лечения кризотинибом

ALK-позитивным НМРЛ, ранее уже получавших несколько вариантов лекарственной терапии, составила 61%; вероятность ВбП к 6 и 12 месяцам - 90 % и 81%, соответственно, при медиане ВбП около 10 месяцев [31]. Рисунок № 2 («водопад») дает графическое представление высокой противоопухолевой активности кризотиниба (n=133) в исследовании PROFILE 1001 [32].

Для небольшой группы (n=24)

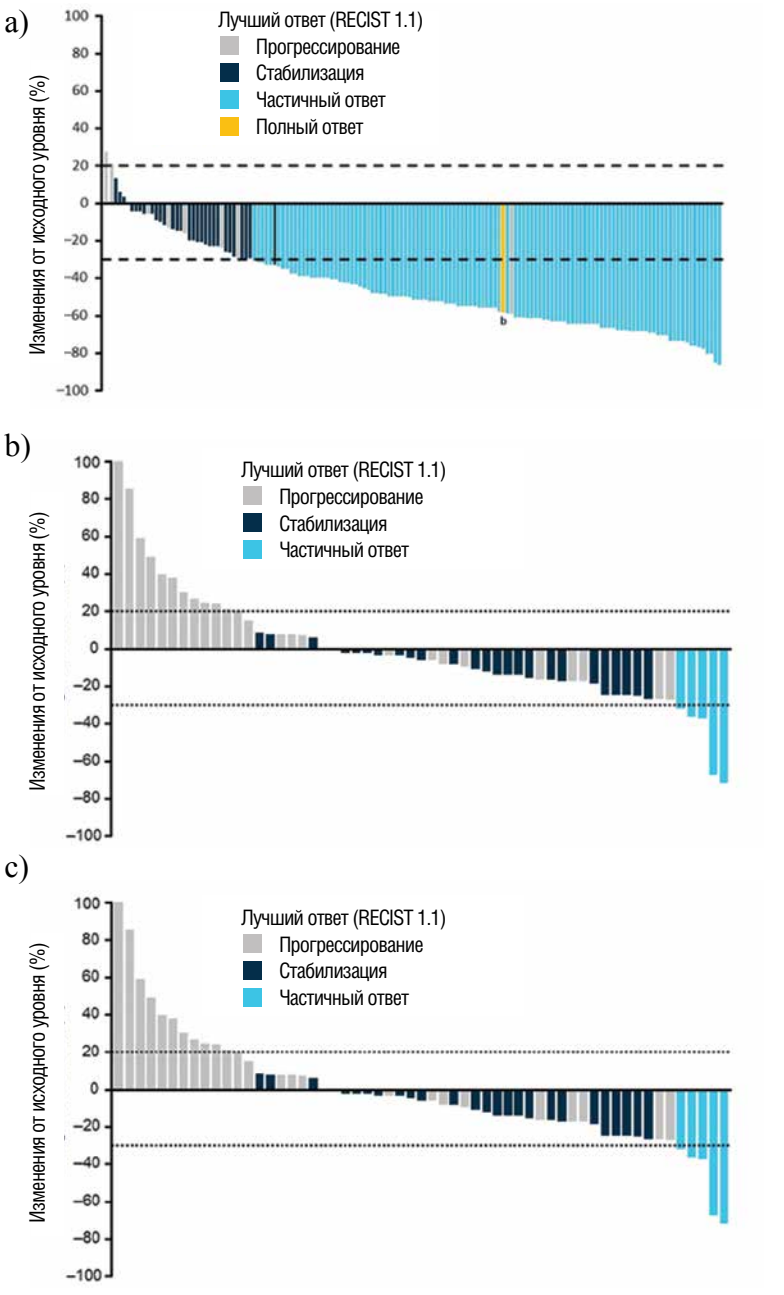


Рисунок 3. Результат лечения а – кризотинибом, б – доцетакселом, в – пеметрекседом

больных ALK-позитивным НМРЛ получавших кризотиниб в 1 линии лечения, медиана ВбП составила 18,3 мес. [25].

По данным оценки 261 случая (из исследований PROFILE 1001/1005) объективные эффекты отмечены в 59,8 %, медиана без прогрессирования составила 8,1 (95 % ДИ: 6,8 – 9,7) месяца [33]. При эффективном лечении симптомы заболевания быстро регрессируют - медиана времени до получения эффекта - 8 недель [34, 35].

Препарат был эффективен и при метастатическом поражении головного мозга: из 18 случаев лечения зарегистрированы 2 полных плюс 2 частичных эффекта и 12 стабилизаций [34, 37].

По результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы (PROFILE 1007) во 2 линии лечения ALK-позитивного НМРЛ кризотиниб был существенно эффективнее стандартных режимов химиотерапии доцетакселом и пеметрекседом (Рисунок 3) [35].

При скрининге в группе из 4967 больных аденокарциномой легкого выявлено 347 случая ALK-позитивного НМРЛ; пациенты рандомизированы в отношении 1:1 — 173 на терапию кризотинибом и 174 на химиотерапию (доцетаксел или пеметрексед) Непосредственная противоопухолевая эффективность кризотиниба составила 65 % (95 % ДИ, 58 -72), а химиотерапии (доцетаксел или пеметрексед) – 20 % (95 % ДИ, 14 - 26) (P<0.001). Эффективность кризотиниба – 65 % (95 % ДИ, 58 - 72) достоверно выше и пеметрекседа - 29 % (95 % ДИ, 21 - 39) и доцетаксела - 7 % (95 % ДИ, 2 - 16). Для пациентов на лечении кризотинибом медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,7 месяцев, на химиотерапии - 3 месяца (расчетная вероятность прогрессирования или смерти на кризотинибе (отношение шансов ОШ=0.49; 95 % ДИ 0.37 - 0.64; P<0.001)) (Рисунок 4).

На момент проведения анализа, из всех рандомизированных на лечение, умерли 49 (28 %) больных из группы кризотиниба и 47 (27 %)

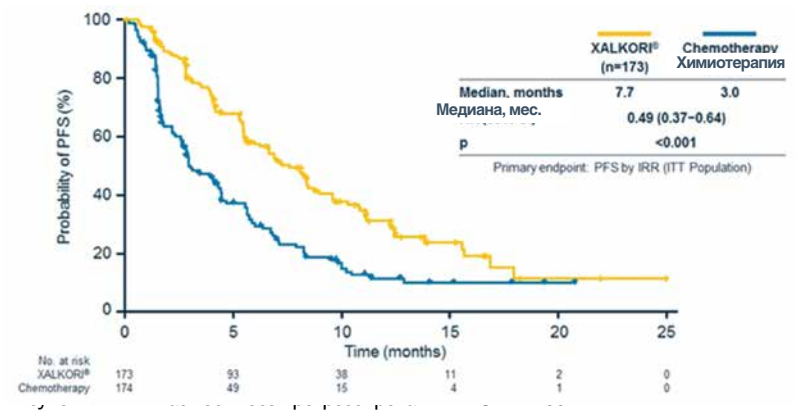


Рисунок 4. Выживаемость без прогрессирования PROFILE 1007

получавших химиотерапию пациентов. Медиана продолжительности жизни в сравниваемых группах не отличалась и составила 20.3 мес (95 % ДИ, 18.1 – не достигнута) для кризотиниба и 22.8 мес (95 % ДИ, 18.6 – не достигнута) при химиотерапии (ОШ смерти 1.02; 95 % ДИ, 0.68 - 1.54; P = 0.54). Из 174 больных получавших химиотерапию 112 (64 %) при прогрессировании (по выбытии из исследования) в последующем получали кризотиниб; 34 больных (20 %) после окончания химиотерапии не получили кризотиниб.

В 2014 году получены результаты проспективного РКИ III фазы PROFILE 1014 (сравнение эффективности кризотиниба с режимом цис/карбоплатин + пеметрексед) при распространенном неплоскоклеточном ALK-позитивном НМРЛ в 1 линии лечения, в которое было включено 343 ранее нелеченых пациентов, получавших либо кризотиниб (группа К), либо цисплатин или карбоплатин и пеметрексед (группа ПП), медиана ВбП в группе К достигала 10.9 мес в сравнении с группой ПП, где этот показатель составлял 7.0 мес (P <.0001). Статистически значимая разница в общей выживаемости не была продемонстрирована и в этом исследовании [36]. Вероятно, именно последующее лечение кризотинибом значительной части больных из группы химиотерапии исказило результаты сравнительного анализа общей выживаемости: различий в продолжительности жизни для сравниваемых групп не выявлено. Пациенты отмечали более выраженный симптомный эффект кризотиниба, сопровождаемый значимым улучшением качества жизни.

Кризотиниб хорошо переносится и вызывает относительно немного побочных эффектов. Чаще всего (61 % случаев) в начале лечения отмечаются преходящие нарушения зрения 1-2 степени. У больных отмечается диплопия, фотопсия, светобоязнь, мерцание, затуманивание, накладывающиеся тени, нарушения поля зрения, ухудшение остроты, видимость посторонних предметов, изменение яркости. В условиях низкой освещенности (например, в сумерках) пациенты отмечают вспышки света, не связанные с реальными источниками света, сохранение изображений высококонтрастных предметов (например, полос) [32, 37].

Нарушения зрения отмечались чаще по утрам (46 % – 59 %) и/или вечерам (70 % – 74 %), длительность каждого эпизода составляла ≤1 минуты. Большинство пациентов сообщали, что нарушения зрения совсем не беспокоили их, или беспокоили незначительно, что практически не влияло на повседневную деятельность [38]. Механизмы этой токсичности пока остаются невыясненными: офтальмологическое обследование в подавляющем числе случаев не выявило значимых отклонений.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, стоматит), анорексия, слабость, лихорадка чаще всего были слабо выражены и преходящие [6, 31. 39].

Продолжение на стр. 10

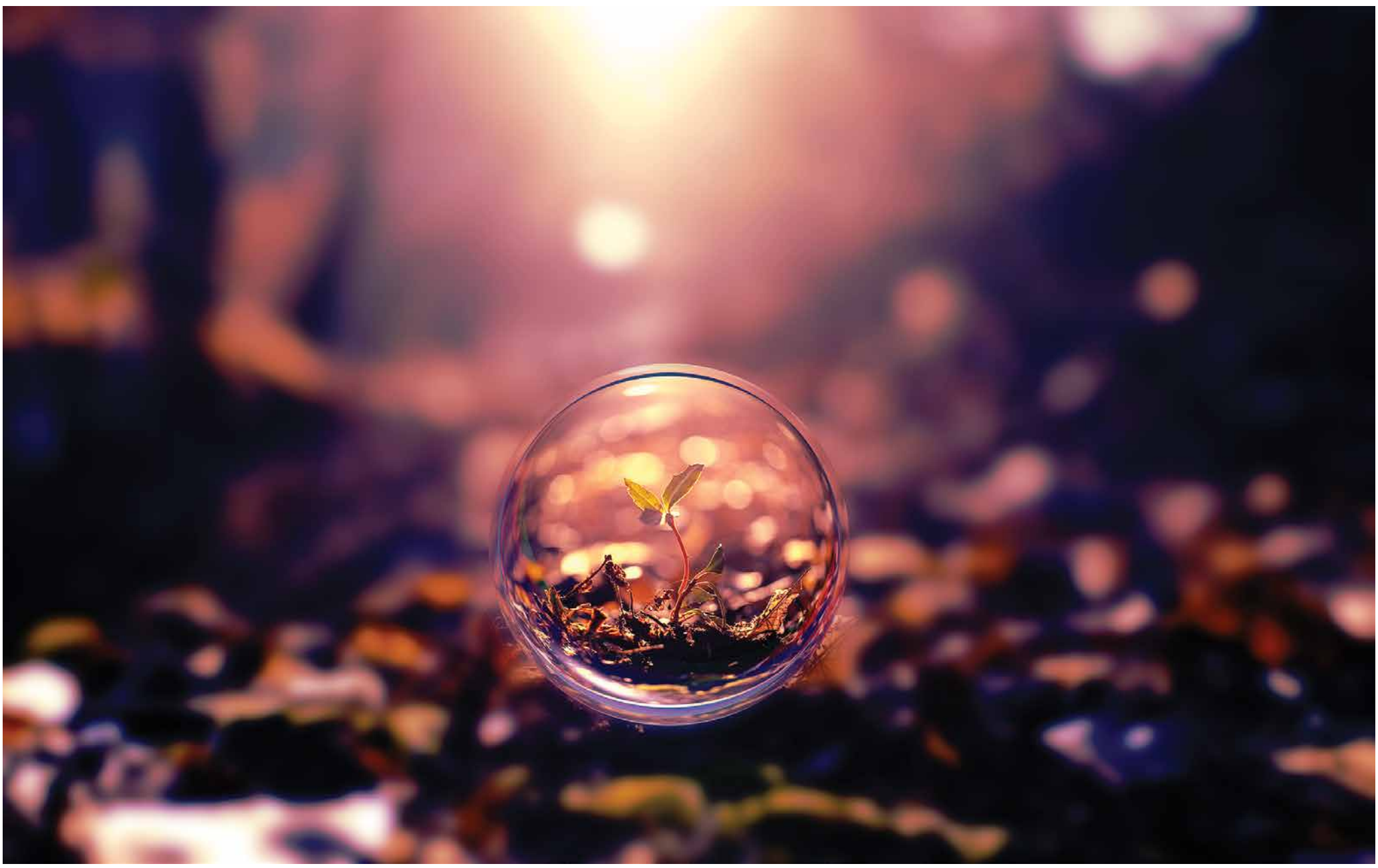
RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Россия, Москва,
26–27 Февраля 2015

Международная
междисциплинарная конференция

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО



rosoncoweb.ru

Начало на стр. 8

Иногда тошнота и рвота значительно уменьшались при приеме препарата после еды. Периферические отеки 1-2 степени (28%) на фоне терапии кризотинибом могли усугубляться [31].

Редко отмечались побочные эффекты 3-4 степени: повышение трансаминаз (АСТ и/или АЛТ), нейтропения, слабость. Снижение суточной дозы (иногда перерыв в лечении) позволяло продолжать эффективную терапию [6, 31, 40]. В ходе исследований зарегистрированы несколько случаев пневмонитов и интерстициальной болезни легких, приведших к смерти [34].

Другое осложнение кризотиниба - гипогонадизм, механизм которого неясен, может развиться довольно быстро. Учитывая длительность эффективной терапии, необходимо активное выявление признаков снижения уровня тестостерона (астения, депрессия, снижение либидо и др.), при показаниях - измерение концентрации гормона в плазме и назначение заместительной терапии в случае подтверждения гипогонадизма [40].

Прогрессирование заболевания на лечении кризотинибом, как клиническая проблема

Практически неизбежно то, что почти у всех больных, даже при самых выраженных непосредственных эффектах, к 24 месяцам лечения кризотинибом отмечается прогрессирование заболевания. Это связано с развитием резистентности опухоли [33]. При первичной резистентности процесса регистрируется быстрое и раннее прогрессирование на фоне кризотиниба. Для приобретенной резистентности характерна утрата достигнутого эффекта вследствие подавления и элиминации чувствительных клонов, и клинически значимое прогрессирование резистентных клонов, несущих новые варианты мутации ALK, чаще в тирозинкиназном домене. Хотя, согласно теории клональной эволюции, как и в случае развития резистентности к иТК EGFR, прогрессирование может определяться ранее существовавшими в исходной опухоли малочисленными опухолевыми клонами, несущими другие варианты молекулярно-генетических повреждений.

Уже описан целый ряд вторичных мутаций ALK-киназного домена, отвечающих за снижение эффективности кризотиниба [41]. В качестве основной причины приобретенной резистентности рассматривается увеличение числа копий транслоцированного гена ALK (copy number gain - CNG) в опухолевой клетке, иногда в сочетании с другими мутациями киназного домена ALK [42, 43, 44].

При анализе случаев кризотиниб-резистентного заболевания описаны и несколько вторичных повреждений генома в тех же клетках с ALK-транслокацией, и уникальные онкогенные мутации в новых опухолевых клонах (где исчезает исходная реарранжировка ALK). При этом, теоретически возможна и деактивация ALK-сигнального пути. (Рисунок 5) [42]. К вариантам таких вторичных или уникальных мутаций можно отнести мутации EGFR и KRAS, увеличение числа копий гена KIT, и лиганд-зависимые варианты активации «дикого» типа EGFR и HER2 [43, 44, 45]. Согласно консервативной оценке, случаи не-ALK–зависимых вариантов резистентности к кризотинибу встречаются также часто, как мутации и увеличение числа копий гена ALK.

Случаи изолированного прогрессирования ALK-позитивного НМРЛ с развитием метастазов в головном мозге на фоне эффекта/стабилизации других очагов могут быть обусловлены так называемой «фармакодинамической» резистентностью, являющейся результатом низкой проницаемости препарата в центральную нервную систему [46]. При этом оправдано локальное лечение, направленное на очаги в головном мозге (лучевая терапия) и продолжение лечения кризотинибом для контроля нецеребральных проявлений болезни.

Что практически можно предпринять при прогрессировании на ранее эффективной терапии кризотинибом? На 5 Азиатско-Тихоокеанской Конференции по раку легкого (Япония) Ou и соавт. представили кумулятивные данные по выживаемости для ALK-позитивных случаев НМРЛ, продолжавших терапию кризотинибом уже после регистрации прогрессирования на кризотинибе [47]. В этой особой группе объективное состояние большинства больных оставалось удовлетворительным, отмечался выраженный (70%) первичный эффект на кризотинибе и при прогрессировании преобладали новые метастазы в головном мозге (46 %) и печени (26 %). Для 229 больных, продолжавших принимать кризотиниб, медиана времени до очередного прогрессирования составила 20 недель, а для 30 % из них – более 6 месяцев.

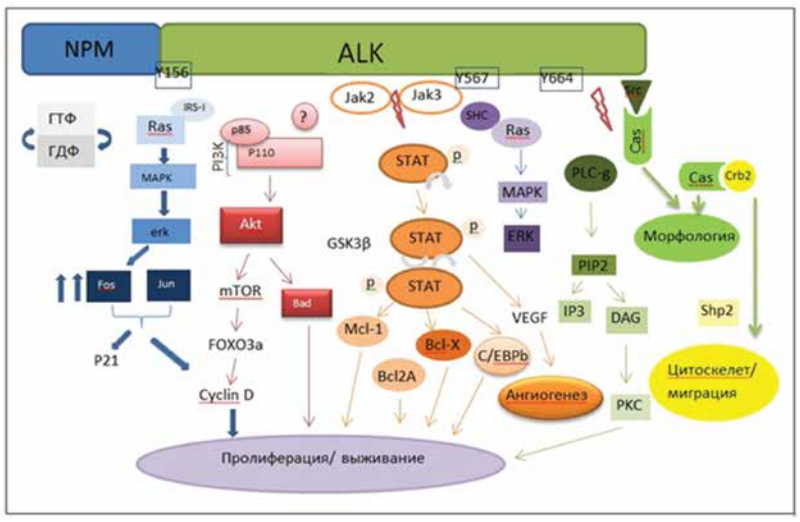


Рисунок 4. Выживаемость без прогрессирования PROFILE 1007

Первым препаратом – иТК ALK второго поколения, зарегистрированным FDA (29 апреля 2014 г) стал церитиниб (Zykadia, LDK378; Novartis). Церитиниб рекомендован для лечения метастатического ALK-позитивного НМРЛ при развитии резистентности к кризотинибу [48]. Продолжаются РКИ церитиниба в 1 и 2 линиях терапии ALK-позитивного НМРЛ, при этом отмечается большое число объективных ответов опухоли (Рисунок 6).

В настоящее время несколько ALK-иТК находятся на разных стадиях клинических исследований; некоторые молекулы оказались эффективными против опухолей как с увеличением числа копий ALK, так и некоторых типичных мутациях киназного домена ALK, определяющих резистентность к кризотинибу [49, 50]. Ингибиторы ALK–киназы - алектиниб (Roshe/Chugai) и AP26113 (ARIAD) - уже изучаются в терапии ALK+ НМРЛ (в т.ч. и при неэффективности кризотиниба). По предварительным результатам непосредственная эффективность AP26113 (ингибитор ТК ALK, ROS1, EGFR, в том числе T790M) при ALK-позитивных кризотиниб-резистентных опухолях составила 75 %, в том числе и при метастазах в головной мозг [51]. Имеющиеся данные по непосредственной эффективности церитиниба, алектиниба и AP26113 в небольших группах больных представлены в таблице 3.

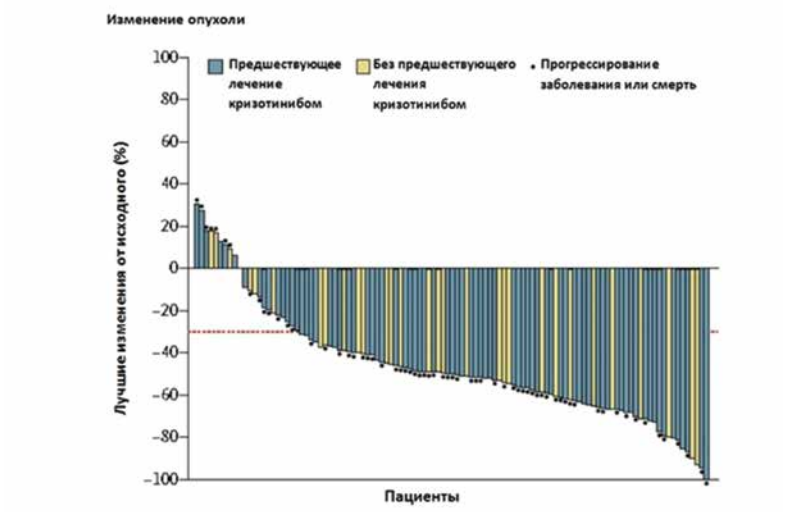


Рисунок 6. Объективные ответы опухоли на лечение церитинибом в 1 и 2 линиях

Ганетеспиб (STA-9090; Synta Pharmaceuticals) – блокатор Hsp90 (белок теплового шока 90) и ретаспимицин (IPI-504; Infinity Pharmaceuticals) проявили клиническую эффективность как при ALK+ НМРЛ (кризотиниб-наивном), так и в предклинических моделях опухолей с типичными ALK-мутациями, отвечающими за резистентность к кризотинибу [52, 53].

Теоретически, усовершенствование собственно ALK-направленной лечебной стратегии при не-ALK–зависимом типе резистентности малоэффективно, поэтому многие исследования новых молекул требуют повторной биопсии для выяснения причин и механизмов резистентности, определяющих клинический исход. Возможно, лучшие результаты в таком случае принесет сочетание молекулярно-направленных агентов с различными мишенями или сочетание с химиотерапией. Уже была отмечена высокая эффективность пеметрекседа (в т.ч. в сочетании с платиновыми производными) при ALK+ НМРЛ [54, 55]. В РКИ PROFILE 1007 также отмечена высокая непосредственная эффективность пеметрекседа – 29 % - при ALK+ НМРЛ во второй линии терапии в сравнении с общей популяцией больных аденокарциномой легкого (12.8 %) [56, 57]. — но медиана выживаемости до прогрессирования составила лишь 4.2 месяца [40].

Пока неизвестно, влияют ли и механизмы приобретенной лекарственной резистентности к кризотинибу на эффективность химиотерапии, и если да, то как. Независимо от вида резистентности, при изолированных проявления прогрессии (например, метастазы в головной мозг, локальное прогрессирование - т.н. «олигометастатический» процесс) можно рассматривать разные варианты локального воздействия (стереотаксическая лучевая терапия, метастазэктомия) при продолжении терапии кризотинибом в целях сохранения контроля за непрогрессирующими очагами [32].

Заключение

Выявление транслокации ALK и последующее подтверждение в клинических исследованиях значимости этого молекулярно-генетического повреждения при НМРЛ как терапевтической мишени кризотиниба - несомненное достижение персонализированной медицины. Прошло очень немного времени с момента выявления реарранжировки гена ALK при НМРЛ (2007) до регистрации FDA кризотиниба (2011). Кризотиниб (Ксалкори®) одобрен для лечения ALK-позитивного НМРЛ клиническими руководствами ASCO, ESMO, и NCCN. 29 ноября 2012 г кризотиниб одобрен МЗ РФ для терапии распространенного НМРЛ, экспрессирующего киназу анапластической лимфомы (ALK-позитивного НМРЛ). Тестирование НМРЛ на транслокацию гена ALK и лечение кризотинибом стало стандартом лечения в некоторых развитых странах. Но несмотря на выраженный и скорый противоопухолевый эффект у большинства больных будет развиваться приобретенная резистентность как к кризотинибу, так и к иТК ALK второго поколения. Еще предстоит выяснить механизмы приобретенной резистентности к иТК ALK и разработать терапевтические стратегии преодоления возникшей лекарственной устойчивости. Уже получены перспективные результаты при изучении новых активных ингибиторов ALK и блокаторов HSP90. Еще предстоит определить наиболее активные препараты, оптимальные сочетания и последовательности с приемлемой токсичностью и максимальной долгосрочной эффективностью для больных НМРЛ с транслокацией гена ALK.

Литература

1. Webb TR, Slavish J, George RE, et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(3):331-356

Таблица 3. Текущие клинические исследования новых ALK-ингибиторов при НМРЛ

Препарат	Компания	Активность против других киназ	Активность против мутации L1196M	Фаза исследования	Предыдущее лечение	Результаты
LDK378 (церитиниб)	Novartis	IFG-1R c-MET	да	Фаза I/II Фаза II Фаза II Фаза II Фаза II Фаза III Фаза III	Кризотиниб/химиотерапия 0-3 линии химиотерапии Кризотиниб или 1-3 линии химиотерапии Кризотиниб 1 линия химиотерапии Нет Кризотиниб	58% ОО Нет данных Нет данных 56% ОО Нет данных Нет данных Нет данных
CH5424802/ RO5424802 (алектиниб)	Roche/ Chugai	ROS1	да	Фаза II Фаза II Фаза III	Кризотиниб Кризотиниб	87% ЧО Нет данных
AP26113	Ariad	EGFR ROS1	неизвестно	Фаза I/II Фаза II	Устойчивость к стандартной терапии Кризотиниб	63%ОО 75% ОО
ASP3026	Astellas	ROS1	да	Фаза I Фаза I	Устойчивость к стандартной терапии Устойчивость к стандартной терапии	Нет данных Нет данных
TSR-001	Tesaro	неизвестно	да	Фаза I	нет	Нет данных
PF-06463922	Pfizer	EGFR ROS1	неизвестно	Фаза I/II	нет	Нет данных
X-396	Xcovery	неизвестно	да	Фаза I	нет	Нет данных

ЧО – частичный ответ, ОО – объективный ответ

2. Le Beau MM, Bitter MA, Larson RA, et al. " The t(2;5)(p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma." Leukemia, 3(12) 1989: 866-870

3. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2007;448(7153):561-566

4. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell. 2007;131(6):1190-1203

5. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immune-histochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. Clin Cancer Res. 2009; 15 (9):3143-3149.

6. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer.et al. N Engl J Med.2010; 363 (18):1693–1703

7. Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: portent of the future. J Natl Cancer Inst. 2010;102(10):672-675. doi: 10.1093/jnci/djq184

8. Rodig S. Shaw A. T, Costa D, et al., Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population Clin Cancer Res. 2009; 15:5216-5223

9. Shaw A, Costa D., Mino-Kenudson M. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol. 2009; 27:4247-4253

10. Varella-Garcia et al., IASLC 2011; Abs #O05.01

11. Varella-Garcia M, Berry LD, Su PF. et al. ALK and MET genes in advanced lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium experience. ASCO 2012; Abs 7589.

12. Atherly AJ, Camidge DR. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. . Br J Cancer. 2012; 106(6):1100-1106.

13. Lindeman NI, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology J Thor Oncol 2013, doi;10.1097/JTO.0b013e318290868f

14. Lee et al., Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced non-small cell lung cancer. Cancer 2011; 118:3579–3586

15. Yang P, Kulig K, Boland J M et al. Worse Disease-Free Survival in Never-Smokers with ALK+ Lung Adenocarcinoma, J Thorac Oncol 2012; 7:90–97

16. Kim et al., Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. Cancer 2012; 118:729–39

17. Zhang et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. Molecular Cancer 2010, 9: Article 188.

18. Huang et al., Changes in molecular profile following platinum chemotherapy in NSCLC. ASCO 2011; abstr 10518.

19. Camidge DR, Kono SA, Flacco A, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. Clin Cancer Res. 2010; 16(22):5581-5590.

20. Thunnissen E, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. Virchows Arch. 2012; 461(3): 245-57

21. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K et al. A Novel, Highly Sensitive Antibody Allows for the Routine Detection of ALK-Rearranged Lung Adenocarcinomas by Standard Immunohistochemistry .Clin Cancer Res. 2010; 16(5):1561-71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2845

22. H. Kim, S.B. Yoo, J.Y. Choe, J.H. Paik, X. Xu, H. Nitta et al. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of ALK protein expression, J Thorac Oncol, 6 (2011), pp. 1359–1366

23. NCCN guidelines, ver. 2, 2013. www.nccn.org

24. Ou, S.H. et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). J. Clin. Oncol. 2013; 31 (suppl.; abstr. 8032)

25. Chu, A.S., et al. Clinical improvement and rapid radiographic regression induced by a MET inhibitor in a patient with MET-amplified glioblastoma. J. Clin. Oncol. 2012; 29 (suppl.; abstr. 2072).

26. Lennerz J.K., et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. J. Clin. Oncol. 2011; 29, 4803–4810.

27. Butrynski J.E., et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. N. Engl. J. Med. 2010; 363, 1727–1733.

28. Stasia A., et al. Crizotinib obtains durable responses in advanced chemoresistant ALK+ lymphoma patients. Haematologica 2012; 97 (suppl. 1), 488.

29. Mosse Y.P., et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. Lancet Oncol. 2013; 14, 472–480.

30. Tan W et al. Pharmacokinetics (PK) of PF-02341066, a dual ALK/MET inhibitor after multiple oral doses to advanced cancer patients. J Clin Oncol 2010; 28:15S abstr 2596

31. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. J Clin Oncol.2011;29(suppl): abstr 2501.

32. Camidge DR Bang Y, Kwak EL et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study Lancet Oncol 2012; 13:1011-1019

33. Kim DW et al., Updated Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) ESMO 2012; abstr 1230PD

34. Riely GJ, et al. IASLC Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2012; abstr 166.35. Shaw AT, Kim D-W,Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886.

36 . Mok T, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8002)

37. Solomon B, Chiappori A., Lamb A et al. Preliminary Characterization of Visual Events Reported by Patients Receiving Crizotinib for the Treatment of Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. ECCO-ESMO 2011; Abs 3030

38. Besse B. Salgia R. Solomon B. et al. Visual Disturbances in Patients (Pts) with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Crizotinib ESMO 2012; Abstr. 1268P

39. Crinò L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. J Clin Oncol. 2011;29(suppl): abstr 7514

40. Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, et al. Rapid onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic non-small cell lung cancer. Cancer2013. doi:10.1002/cncr.28089.

41. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer—early successes and future challenges. Nat Rev Clin Oncol. 2012; 9, 268-277. doi:10.1038/nrclinonc.2012.43.

42. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(5):1472-1482.

43. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. Sci Transl Med. 2012;4 (120):120ra17

44. Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(18):7535-7540

45. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. Clin Cancer Res. 2008;14(13):4275-4283.)

46. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol. 2011;29(15):e443-e445.

47. Ou SI, Zhou C, Ahn M, et al. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer patients with crizotinib beyond disease progression: clinical assessment and potential management implications. J.Thorac Oncol 2012; 7(Suppl 5); S446 (abstr HO-005)]

48. Shaw A.T., Kim D.W. et al, Ceritinib in ALK-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2014;370:1189-97.

49. Zhang S, Wang F, Keats J, et al. Crizotinib-resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen. Chem Biol Drug Des. 2011;78(6):999-1005.

50. Heuckmann JM, Hölzel M, Sos ML, et al. ALK mutations conferring differential resistance to structurally diverse ALK inhibitors. Clin Cancer Res. 2011;17(23):7394-7401

51. Camidge DR, Bazhenova L, Salgia S, et al. First-in-human dose-finding of the ALK/EGFR inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies: Updated results. Program and abstracts of the 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract 8031.

52. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol.2010; 28(33):4953-4960.

53. Wong K, Koczywas M, Goldman JW, et al. An open-label phase II study of the Hsp90 inhibitor ganetespib (STA-9090) as monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2011;29(suppl): abstr 7500.

54. Camidge DR, Kono SA, Lu X, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. J Thorac Oncol. 2011;6(4):774-780.

55. Lee JO, Kim TM, Lee SH, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011; 6(9):1474-1480.

56. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22:1589-97.

57. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist 2009; 14:253-63.

Лучевая терапия или хирургическая лимфодиссекция у больных раком молочной железы с метастатическим поражением пограничных лимфоузлов: рандомизированное исследование III фазы AMAROS

Удаление подмышечных лимфоузлов является действующим стандартом для лечения больных раком молочной железы с поражением пограничных лимфоузлов. Несмотря на то, что подмышечная лимфаденэктомия обеспечивает превосходный локо-регионарный контроль над заболеванием, этот метод связан с развитием пагубных неблагоприятных эффектов.

В рандомизированное, многоцентровое, открытое исследование III фазы EORTC 10981-22023 AMAROS, сравнивающее два лечебных подхода с позиции non-inferiority (не меньшая эффективность), включали больных раком молочной железы в стадии T1-2 и непальпируемой лимфаденопатией. Рандомизация пациентов (1:1) проходила в соответствии с компьютер-генерируемым планом распределения в группу подмышечной лимфаденэктомии или в группу лучевой терапии на подмышечную область в случае поражения пограничных лимфоузлов; проводилась стратификация больных по лечебным учреждениям. Первичной конечной точкой данного исследования был не меньший (non-inferiority) показатель частоты рецидивирования за 5-летний период, который, как считалось будет не более 4% в группе лучевой терапии по сравнению с ожидаемыми 2% в группе подмышечной лимфаденэктомии. Результаты были проанализированы в популяциях всех рандомизированных (intention-to-treat) и всех получивших лечение (per protocol) пациентов. Исследование AMAROS зарегистрировано в электронном регистре ClinicalTrials.gov под номером NCT00014612.

За период с 19 февраля 2001 года по 29 апреля 2010 года в исследование были включены 4823 пациента из 34 центров в 9 странах Европы, из которых рандомизацию прошли 4806 женщин. 2402 пациентки были рандомизированы в группу подмышечной лимфаденэктомии и 2404 – в группу лучевой терапии. Из 1425 пациенток с метастатическим поражением пограничных лимфоузлов, 744 женщины были рандомизированы в группу лимфаденэктомии и 681 – в группу лучевой терапии; эти пациентки составляют популяцию intention-to-treat. Медиана наблюдения для больных с поражением пограничных лимфоузлов составила 6,1 лет (MP 4,1 – 8,0). В группе подмышечной лимфаденэктомии у 220 (33%) из 672 пациенток, которые подверглись оперативному лечению, были выявлены дополнительные метастазы в лимфатических узлах. Рецидив в подмышечной области был зарегистрирован у 4 из 744 пациенток в группе хирургического лечения и у 7 из 681 пациентки в группе лучевой терапии. 5-летняя частота развития рецидивов в подмышечной области составила 0,43% (95% ДИ 0,00 – 0,92) после подмышечной лимфаденэктомии и 1,19% (0,31 – 2,08) после лучевой терапии. В виду малого количества событий, было недостаточно статистической мощности для подтверждения гипотезы non-inferiority. Односторонний 95% ДИ для гипотезы non-inferiority с заниженной мощностью при относительной риске составил 0,00 – 5,27 с границей для non-inferiority 2. У пациенток после подмышечной лимфаденэктомии чаще отмечалось развитие лимфатического отека в ипсилатеральной руке в течение 1, 3 и 5 лет по сравнению с группой лучевой терапии на область подмышечных лимфоузлов.

Диссекция подмышечных лимфоузлов и лучевая терапия на подмышечную область при метастатическом поражении пограничных лимфоузлов позволяют обеспечить превосходный и сопоставимый локо-регионарный контроль заболевания у больных первичным раком молочной железы в стадии T1-2 и непальпируемыми лимфоузлами. Лучевая терапия на область подмышечных лимфоузлов приводит к значительно меньшей частоте развития лимфатического отека.

Источник: Mila Donker et al. The Lancet Oncology, 16 October 2014

АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КАПЕЦИТАБИНОМ В КОМБИНАЦИИ С ОКСАЛИПЛАТИНОМ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ В ОБЪЕМЕ D2 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: 5-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ В РАМКАХ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ CLASSIC

Исследование CLASSIC проводилось для оценки эффективности адъювантной химиотерапии капецитабином в комбинации с оксалиплатином по сравнению с тактикой наблюдения после гастрэктомии в объеме D2 у больных раком желудка II или III стадии. Запланированный промежуточный анализ исследования CLASSIC (медиана наблюдения 34 мес.) показал, что адъювантная терапия капецитабином в комбинации с оксалиплатином значительно улучшает безрецидивную выживаемость (первичная конечная точка) после гастрэктомии в объеме D2 по сравнению с тактикой наблюдения. В журнале Lancet Oncology опубликованы данные 5-летнего периода наблюдения в рамках данного исследования.

CLASSIC – это открытое, рандомизированное исследование III фазы, которое проходило в 35 онкологических центрах, медицинских центрах и стационарах Китая, Южной Кореи и Тайваня. Больные раком желудка II-IIIB стадии, которым с лечебной целью была выполнена гастрэктомия в объеме D2, были рандомизированы (1:1) в группу адъювантной химиотерапии капецитабином и оксалиплатином (восемь 3-недельных курсов: капецитабин в дозе 1000 мг/м2 перорально два раза в день в 1-14 дни курса в комбинации с оксалиплатином в дозе 130 мг/м2 внутривенно в 1 день курса) на протяжении 6 месяцев или группу наблюдения. Была использована блочная рандомизация (размер группы 4 чел), с помощью которой проводилась стратификация пациентов относительно страны и стадии заболевания. Первичной конечной точкой данного исследования был показатель 3-летней безрецидивной выживаемости в популяции всех рандомизированных пациентов (intention to treat). Этот анализ представляет окончательную плановую оценку клинических исходов за 5-летний период.

В исследование было включено 1035 пациентов: 520 человек были рандомизированы в группу адъювантной терапии капецитабином и оксалиплатином и 515 человек – в группу наблюдения. Медиана наблюдения для данного анализа в популяции всех рандомизированных пациентов (intention to treat) составила 62,4 месяца (MP 54 - 70). Безрецидивная выживаемость была отмечена у 139 (27%) пациентов в группе адъювантной терапии капецитабином и оксалиплатином по сравнению с 203 (39%) пациентами в группе наблюдения (стратифицированный относительный риск [OP] 0,58; 95% ДИ 0,47 – 0,72; p <0,0001). Расчетная 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 68% (95% ДИ 63 - 73) в группе адъювантной терапии по сравнению с 53% (47 - 58) в группе наблюдения. На момент закрытия клинической базы данных летальный исход был зарегистрирован у 103 (20%) пациентов в группе адъювантной химиотерапии капецитабином и оксалиплатином и у 141 (27%) пациента в группе наблюдения (стратифицированный OP 0,66; 95% ДИ 0,51 – 0,85; p = 0,0015). Расчетная 5-летняя общая выживаемость составила 78% (95% ДИ 74 - 82) в группе адъювантной химиотерапии и 69% (64 - 73) в группе наблюдения. После первичного анализа результатов данного исследования, сбор данных о нежелательных явлениях не проводился.

Таким образом, авторы делают вывод, что у пациентов с операбельными II или III стадиями рака желудка, которым была выполнена гастрэктомия в объеме D2, следует рассмотреть возможность назначения адъювантной химиотерапии капецитабином в комбинации с оксалиплатином.

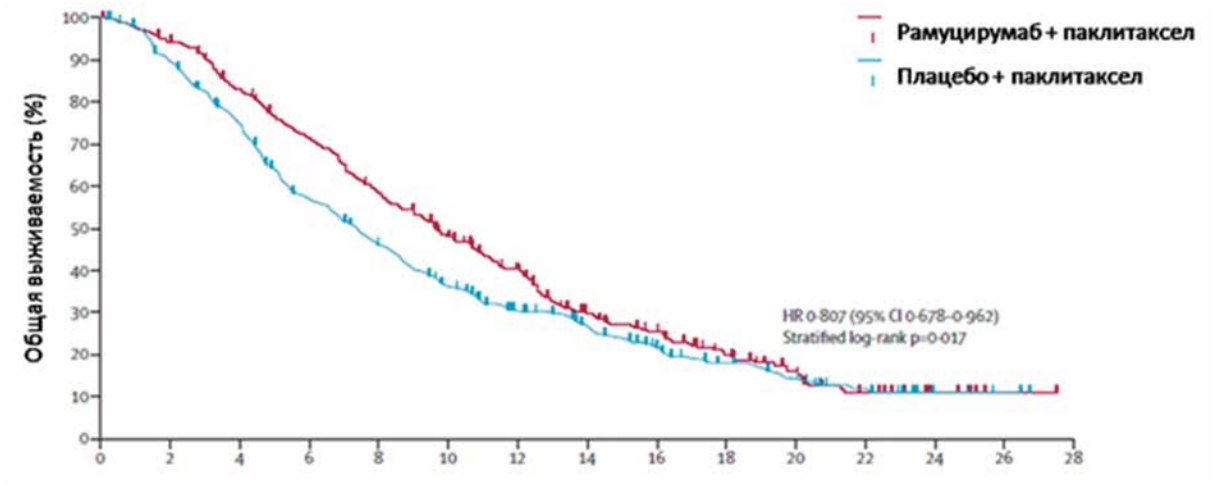
Источник: Sung Hoon Noh et al. The Lancet Oncology, 15 October 2014

СРАВНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ РАМУЦИРУМАБА И ПАКЛИТАКСЕЛА С КОМБИНАЦИЕЙ ПЛАЦЕБО И ПАКЛИТАКСЕЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ИЛИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ RAINBOW

Рецептор VEGFR-2 играет роль в патогенезе и прогрессировании рака желудка. В исследовании RAINBOW авторы оценили влияние терапии препаратом рамуцирумаб (моноклональное антитело, антагонистVEGFR-2) в комбинации с паклитакселом на общую выживаемость пациентов с распространенной формой рака желудка, ранее получавших противоопухолевую терапию, по сравнению с комбинацией плацебо и паклитаксела.

Данное рандомизированное, плацебо контролируемое, двойное слепое исследование III фазы проходило в 170 центрах в 27 странах Северной и Южной Америки, Европы, Азии и Австралии. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с распространенной формой аденокарциномы желудка или гастроэзофагеального соединения, с прогрессированием заболевания на фоне или в течение 4 месяцев после химиотерапии первой линии (препараты платины в комбинации с фторпиримидинами с или без антрациклина). Рандомизация пациентов проходила в соотношении 1:1 для внутривенной терапии препаратом рамуцирумаб в дозе 8 мг/кг или плацебо в 1 и 15 дни курса, в комбинации с внутривенным введением паклитаксела в дозе 80 мг/м2 в 1, 8 и 15 дни 28-дневного курса терапии. В исследовании была использована блочная рандомизация, с помощью которой проводилась стратификация пациентов относительно географического региона, времени до прогрессирования на фоне терапии первой линии, а также измеряемым характеристикам заболевания. Первичной конечной точкой в данном исследовании был показатель общей выживаемости. Анализ эффективности проводимой терапии был выполнен в популяции всех больных, рандомизированных в исследование (intention to treat). Анализ безопасности также включал всех пациентов, которые получили по крайней мере одно введение исследуемого препарата. Данное исследование зарегистрировано в электронном регистре ClinicalTrials.gov под номеромNCT01170663. Исследование было завершено; пациенты, которые до сих пор продолжают получать лечение в рамках данного исследования, были переведены в расширенную фазу.

За период с 23 декабря 2010 года по 23 сентября 2012 года в исследование были рандомизированы 665 пациентов: 330 человек в группу терапии рамуцирумабом и паклитакселом и 335 человек в группу комбинации плацебо и паклитаксела. Общая выживаемость была значительно выше в группе комбинации рамуцирумаба и паклитаксела по сравнению с группой, получавшей плацебо и паклитаксел (медиана общей выживаемости составила 9,6 мес. [95% ДИ 8,5 – 10,8] против 7,4 мес. [95% ДИ 6,3 – 8,4], OP 0,807 [95% ДИ 0,678 – 0,962]; p = 0,017).



Источник: Sung Hoon Noh et al. The Lancet Oncology, 15 October 2014

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ: ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА ОСТЕОМОДИЦИФИРУЮЩИХ АГЕНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С.Г. Багрова
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

К патологическим изменениям в костях у онкологических больных относят потерю костной массы на фоне противоопухолевой гормональной терапии и костные метастазы при развитии диссеминированного процесса.

Метастазы в кости развиваются более чем у 1,5 млн больных со злокачественными опухолями по всему миру. Наиболее часто их диагностируют у больных раком предстательной железы, легкого и молочной железы – РМЖ (частота достигает 75%) [3]. Вызываемое метастазами уменьшение прочности костной ткани ведет в первую очередь к болевому синдрому и так называемым скелетным осложнениям (обозначаемым в литературе как события, связанные с костной системой или SRE (Skeletal-related events). К ним относятся патологические переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия, необходимость в лучевой терапии и хирургическом вмешательстве.

Частота таких осложнений варьирует в зависимости от характера опухоли (табл. 1) и интенсивности проводимого лечения.

Табл. 1. Частота появления скелетных осложнений при метастазах в кости различных злокачественных опухолей (по Harvey H.A., 2007 г.)

Костные осложнения	Частота (%)		
	Рак молочной железы	Рак предстательной железы	Рак легкого
Пациенты с ≥ 1 костным осложнением	64	49	46
Патологические переломы	52	25	22
Гиперкальциемия	13	1	9
Компрессия спинного мозга	3	8	4

Боль, возникающая при метастазах в кости, часто плохо локализуется и может зависеть от множества факторов, таких как разрастание опухолевых масс, нестабильность скелета, образование микропереломов, развитие патологических переломов, химическая стимуляция болевых рецепторов цитокинами, высвобождающимися из опухолевых клеток [7]. Боль и другие осложнения, вызванные костными метастазами, могут значительно ограничивать функции различных органов, при этом пациенты зачастую нуждаются в госпитализации и хирургических вмешательствах различного объема для их коррекции. Гиперкальциемия, вызываемая костными метастазами, представляет собой угрожающее жизни метаболическое осложнение рака, и встречается у 7-16% больных с метастазами в кости. В клинической практике под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция выше верхней границы нормы – 2,6 ммоль/л. Симптомы гиперкальциемии часто неспецифичны: сухость во рту, жажда, полиурия, запор, рвота, выраженность зависит от уровня кальция вплоть до почечной недостаточности и потери сознания.

Все эти осложнения приводят к ухудшению качества жизни больных, препятствуют продолжению специфического противоопухолевого лечения и, впоследствии, негативно сказываются на выживаемости. Лечение больных с метастазами в кости требует существенных экономических затрат по сравнению с лечением пациентов без таких осложнений. Так, например, ежегодно в США на это расходуется около 12,6 млрд долларов.

В норме костная ткань взрослого человека постоянно обновляется благодаря скоординированной деятельности остеокластов и остеобластов, взаимодействующих на трабекулярной поверхности и в гаверсовой системе (рис.1). Важным посредником в этом процессе костного ремоделирования является т.н. RANK-лиганд (рецептор, активатор ядерного фактора каппа β) - белок, относящийся к семейству туморонекротических факторов и секретируемый остеобластами под воздействием различных остеотропных факторов (таких как паратиреоидный гормон, дигидроксивитамин D3, простагландины, интелейкин-11). Именно RANK-лиганд, связываясь с рецепторами RANK на поверхности клеток-предшественников остеокластов, активирует их превращение в остеокласты и, следовательно, стимулирует процесс резорбции кости. [6] Далее – запускаются процессы восстановления и т.д.

В противовес деструктивному влиянию комплекса RANK/RANK-L действует белок остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG), являющийся своеобразной ловушкой для RANK-L. Связываясь с RANK-L, OPG подавляет образование и функциональную активность остеокластов, препятствуя, таким образом, резорбции кости и появлению метастазов. Соотношение между RANK-L и OPG и определяет скорость остеокластогенеза [11].

У больных злокачественными опухолями остеолитические метастазы являются в большей степени следствием разрушительной деятельности остеокластов, нежели самих опухолевых клеток.

Использование препаратов, ингибирующих процессы остеолиза, является международным стандартом лечения больных с костными метастазами, независимо и одновременно с проведением другой терапии (химио-, гормонотерапия, лучевая терапия) [4].

Еще несколько лет назад основными лекарственными препаратами, применяемыми для лечения и профилактики метастазов в кости были бисфосфонаты. Наибольшее распространение получила золедроновая кислота, ввиду большей биодоступности и удобства введения [8].

Однако, несмотря на вышесказанное, проблема торможения костной резорбции при опухолевом метастазировании остается чрезвычайно актуальной. С развитием современных молекулярных биотехнологий появляются новые препараты с уникальными механизмами действия. Таковым первым и единственным таргетным препаратом для лечения и профилактики метастатического поражения костей является деносумаб.

Деносумаб (производитель AMGEN), представляет собой первое и единственное полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2-изотип), представляющее собой функциональный аналог остеопротегерина, естественного белка, который специфически направлен против лиганда RANK – важнейшего регулятора активности остеокластов. Предотвращая связывание RANK лиганда с рецептором RANK, деносумаб предотвращает рост, созревание и функциональную активность остеокластов. Деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.



Рис. 1 Механизм действия Деносумаба при костных метастазах солидных опухолей

Эффективность деносумаба исследована при разных типах опухолей, сопровождающихся метастатическим поражением костей [9]. Популяция пациентов насчитывала около 6 тысяч больных. Сравнивалась эффективность и переносимость нового препарата по сравнению с уже зарекомендовавшими себя бисфосфонатами, в частности с золедроновой кислотой. Были проведены международные, рандомизированные двойные слепые сравнительные исследования III фазы по сравнению деносумаба и золедроновой кислоты при лечении больных с распространенным раком молочной железы (РМЖ) (исследование «136»), больные раком предстательной железы (РПЖ) (исследование «103»), и другими солидными опухолями (кроме РМЖ и РПЖ) и миеломной болезнью (исследование «244»).

Таблица 2. Характеристика больных.

Характеристики, n (%) или медиана	Деносумаб (n=2862)	Золедроновая к-та (n=2861)
Тип опухоли:		
Рак молочной железы	1026 (36)	1020 (36)
Рак предстательной железы	950 (33)	951 (33)
Немелкоклеточный рак легкого	350 (12)	352 (12)
Множественная миелома	87 (3)	93 (3)
Рак почки	70 (2)	85 (3)
Мелкоклеточный рак легкого	61 (2)	48 (2)
Рак мочевого пузыря	28 (1)	35 (1)
Рак толстой кишки	55 (2)	54 (2)
Другие	235 (8)	213 (7)
Возраст, годы	63	63
Костные осложнения в анамнезе*, n (%)	1112 (39)	1157 (40)
Статус по ECOG 0 или 1	2585 (90)	2546 (89)

Первичной конечной точкой не меньшей эффективности во всех трех исследованиях с одинаковым дизайном было время до первого в исследовании костного осложнения (патологического перелома, компрессии спинного мозга, необходимости проведения лучевой терапии или хирургического вмешательства на костях) [5]. При достижении первичной цели оценивалось время до первого и последующих костных осложнений (анализ множественных событий) для анализа преимуществ исследуемого препарата перед стандартной терапией.

Исследовательский интерес был также направлен на изучение:

- частоты нежелательных явлений, возникших в ходе терапии
- влияния деносумаба на общую выживаемость, время до прогрессирования заболевания,
- лабораторные тесты, в том числе исследование маркеров костного метаболизма в динамике (уровень Ca, ЩФ, N-телопептид в моче).
- интенсивности болевого синдрома
- частоту выявления антител к деносумабу.

Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Средний возраст пациентов в обеих группах составил 63 года. По типу опухоли больные распределились следующим образом: 36% (2046 больных) – рак молочной железы, 1951 больной (33%) – рак предстательной железы, 12% (702 человека) – немелкоклеточный рак легкого, остальные 19% (1074 человек) - больные другими солидными опухолями и множественной миеломой.

Основным критерием включения было наличие хотя бы одного рентгенологически подтвержденного костного метастаза. Критериями исключения являлись: применение бисфосфонатов (внутривенных или пероральных) в анамнезе, сниженная почечная функция (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, что является противопоказанием для применения золедроновой кислоты) и неполное выздоровление после хирургических вмешательств на костях.

Больные рандомизировались в соотношении 1:1 в группы деносумаба (120 мг подкожно 1 раз в 28 дней) или золедроновой кислоты (4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней). В обеих группах лечения рекомендован дополнительный прием препаратов кальция не менее 500 мг/сут и витамина Д не менее 400 Ед в сутки.

Анализ показал, что деносумаб

Продолжение на стр. 16

Начало на стр. 15

имеет преимущество перед Зометой относительно предотвращения связанных со скелетом нежелательных событий и удлинения периода до их возникновения (рис.2).



Рисунок 2. Время до появления первого скелетного события при разных типах опухоли.

Оказалось, что деносумаб удлиняет интервал до возникновения первого в рамках исследования, связанного со скелетом события, по сравнению с Зометой на 17% (HR 0,83, 95% доверительный интервал – ДИ 0,74–0,92; p=0,001), а также снижает на среднюю частоту множественных осложнений со стороны скелета (количество связанных со скелетом событий в год) по сравнению с Зометой (0,64 и 0,80 соответственно; p=0,0006).

В целом, показатели общей выживаемости (HR 0,95, 95% ДИ 0,86–1,05; p=0,35) и время до прогрессирования (HR 1,00, 95% ДИ 0,92–1,08; p=0,90) между группами не различались.

Однако, в ряде исследований показано преимущество в выживаемости больных. Так, например, при раке легкого общая выживаемость больных с метастазами в кости, получавших деносумаб на 1.5 мес выше по сравнению с применением Золедроновой кислоты (9.5 мес против 8.0 мес; HR=0.78; 95%; P=0.01)[10]. Аналогичная тенденция сохраняется и при анализе в зависимости от гистологического варианта опухоли легкого (таб. 3).

На рис.3 представлен график общей выживаемости всех больных раком легкого (МРЛ +НМРЛ) [9].

Преимущество деносумаба перед золедроновой кислотой составило 1.2 мес. Также, преимущество деносумаба доказано по другим стратификационным факторам: так, у пациентов раком легкого с висцеральными метастазами (231и в группе деносумаба и 223 в группе золедроновой кислоты) выживаемость составила 7.7 мес против 6.4 мес.

Общий анализ всех проведенных исследований.

Среднее время до появления первого скелетного события в группе золедроновой кислоты составило 19,4 месяца, а в группе деносумаба – 27,6 месяцев[5]. Деносумаб показал значимое удлинение интервала сравнению с ЗК по времени возникновения первого скелетного осложнения более чем на 8.2 месяца (рис.4).

Переносимость препарата оценена у подавляющего числа (99%) больных (таб.4). В целом частота нежелательных явлений – НЯ- оказалась сопоставимой в обеих группах исследования: как всех - 96% в группе деносумаба и 97% в группе Зометы,

Таблица 3. Общая выживаемость у пациентов НМРЛ (мес)

Гистологический тип опухоли	деносумаб	Золедроновая кислота
НМРЛ	9.5	8.0
Аденокарцинома	9.6	8.2
Плоскоклеточный рак	8.6	6.4
Немелкоклеточный рак легкого	350 (12)	352 (12)

Таблица 4. Частота нежелательных явлений в обеих группах больных.

Нежелательные явления (НЯ), n (%)	Деносумаб (n=2841)	Золедроновая кислота (n=2836)
Развитие как минимум одного НЯ	2734 (96.2)	2745 (96.8)
Серьезные НЯ	1599 (56.3)	1620 (57.1)
НЯ, приведшие к прекращению исследования	270 (9.5)	280 (9.9)
Инфекционные НЯ	1233 (43.4)	1218 (42.9)
Острофазовые реакции (в первые 3 дня)	246 (8.7)	572 (20.2)
НЯ со стороны почек*	262 (9.2)	335 (11.8)
Гипокальциемия	273 (9.6)	141 (5.0)
Остеонекроз челюсти (суммарная частота)	52 (1.8)	37 (1.3)
год 1	15 (0.5)	22 (0.8)
год 2	28 (1.0)	51 (1.8)
Коррекция дозы в зависимости от функции почек:		
Пациенты с коррекцией дозы по исходному клиренсу креатинина в начале исследования, n (%)	502 (17.7)	NA
Пациенты, которым введение препарата было отменено в связи с повышением уровня креатинина крови во время исследования, n (%)	277 (9.8)	NA



Рисунок 4. Время до появления первого скелетного события в ходе исследования (объединенный анализ).

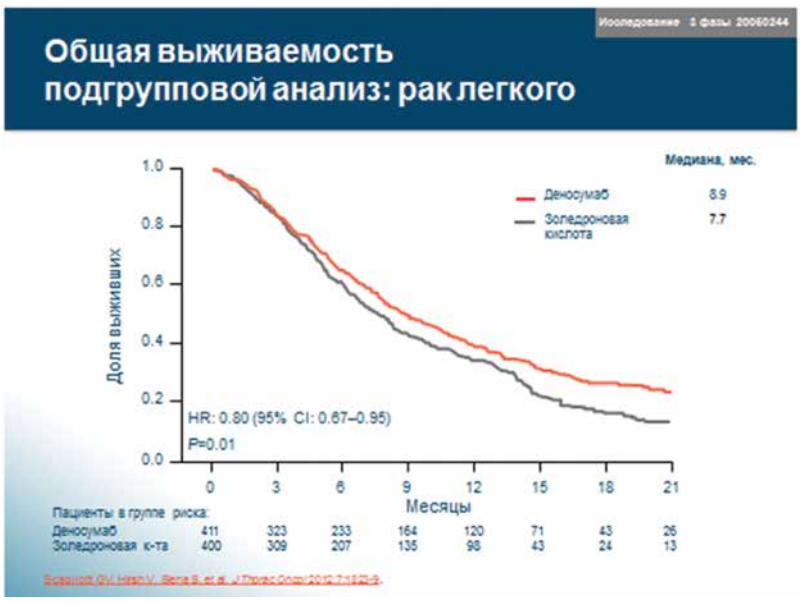


Рисунок 3. Общая выживаемость больных раком легкого.

так и серьезных НЯ (53% в группе деносумаба и 56% в группе Зометы).

У пациентов из группы Зометы отмечена более высокая частота НЯ, связанных с функцией почек (9,2% в группе деносумаба, 11,8% в группе Зометы). Коррекции дозы препарата в зависимости от функции почек потребовалось 17,7% больных; все они из группы золедроновой кислоты, поскольку деносумаб не выводится почками.

Острофазовые реакции на введение препарата, или так называемый гриппоподобный синдром, характеризующийся гипертермией, слезотечением, костно-мышечными болями, отмечен у 8,7% больных, получавших деносумаб и у 21,4% больных, получавших золедроновую кислоту. Гипокальциемия чаще встречалась в группе деносумаба, чем в группе золедроновой кислоты (9,6% по сравнению с 5,0% соответственно). Среди общих НЯ в группе деносумаба чаще отмечались тошнота, утомляемость и одышка, а в группе Зометы – тошнота, утомляемость и анемия.

Остеонекроз челюсти развился у 1,8% пациентов группы деносумаба и у 1,3% – из группы Зометы. Природа этого редкого, но серьёзного осложнения, встречающегося у пациентов, принимающих ингибиторы костной резорбции, остается неясной, поэтому рекомендуется тщательно следить за состоянием полости рта у больных, получающих бисфосфонаты или деносумаб, и избегать во время лечения инвазивных стоматологических вмешательств.

Немаловажным аспектом качества жизни онкологических больных является наличие болевого синдрома. В проведенных клинических исследованиях оценен и этот показатель. Деносумаб значимо удлиняет интервал до появления болей и усиления болевого синдрома в костях по сравнению с Зометой у больных РМЖ с метастатическим поражением костей [12].

В исследовании «136» деносумаб статистически значимо удлинял временной интервал, в течение которого больные РМЖ не отмечали боли в костях (или она была слабо выражена) по сравнению с Зометой. Кроме того, в группе деносумаба усиление боли в костях отмечалось у меньшего количества пациентов. Медиана периода до развития тяжелого болевого синдрома у больных без боли или с легкой болью в костях на момент включения в исследование (n=1042) составила 295 сут в группе деносумаба и 176 сут в группе Зометы (HR 0,78, 95% ДИ 0,67–0,92; p=0,0024).

На основании проведенных исследований деносумаб под торговой маркой **ЭКСДЖИВА** одобрен к применению у взрослых пациентов с метастазами в кости для профилактики скелетных осложнений. . Эксджива вводится подкожно в дозе 120 мг один раз в месяц в область плеча, бедра или живота.

Критерии отбора пациентов с метастазами в кости солидных опухолей и для терапии Деносумабом.

Применение бисфосфонатов или деносумаба должно начинаться сразу же после обнаружения костных метастазов и продолжаться неопределенно долго, в зависимости от переносимости, при регулярном мониторировании анализов крови (обязательным является определение уровня креатинина перед очередным введением бисфосфонатов, уровня кальция при лечении деносумабом).

Следующие факторы ,которые необходимо учитывать при выборе того или иного остеомодифицирующего агента для профилактики костных осложнений у пациентов с *солидными опухолями и метастазами в кости:*

- *клиническая эффективность в отношении удлинения времени до первого и последующих костных осложнений,*
- *существующий риск развития патологического перелома,*
- *наличие и выраженность болевого синдрома,*
- *характер, количество и локализация костных метастазов,*
- *состояние функции почек,*
- *возможности лучевой терапии,*
- *способ введения препарата и др.*

Меньшая частота острофазовых реакций, отсутствие нейтрализующих антител и влияния на состояние почечной функции, а также удобный способ введения (1 подкожная инъекция в месяц) позволяют широко применять деносумаб в амбулаторных условиях, у ослабленных пациентов.

Учитывая результаты эффективности остеомодифицирующих агентов в рандомизированных сравнительных клинических исследованиях, а также доступность и стоимость препаратов, следует рассмотреть назначение Деносумаба в первую очередь пациентам с множественными (>2) метастазами солидных опухолей, с высоким риском развития патологического перелома, с преимущественным поражением костей осевого скелета, с наличием болевого синдрома и исчерпанностью возможностей лучевой терапии, а также при нарушении функции почек и отсутствии венозного доступа.

Рекомендован перевод пациентов с терапии бисфосфонатами на терапию деносумабом при усугублении почечной недостаточности и при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых костных осложнений, усугубление болевого синдрома и пр.).

Деносумаб в профилактике остеопороза у онкологических пациентов

Нельзя не отметить ещё одну область применения нового таргетного препарата – это профилактика и лечение остеопороза. Помимо физиологического (постменопаузального) остеопороза, в онкологии потеря костной массы может быть обусловлена противоопухолевым гормональным лечением. Деносумаб доказал свою эффективность в профилактике остеопороза и связанных с ним осложнений у женщин с неметастатическим раком молочной железы, получающих терапию ингибиторами ароматазы и у мужчин, получающих антиандрогенную терапию по поводу рака предстательной железы.

В многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование 3 фазы, проведенное в США и Канаде, были включены252 пациентки с гистологически подтвержденным раком молочной железы, которые получали ингибиторы ароматазы в адъювантном режиме [13]. Пациенты исключались из исследования, если они недавно принимали бисфосфонаты внутрь, имели предшествующие переломы позвоночника в возрасте старше 25 лет или получали любое другое противоопухолевое лечение

кроме ингибиторов ароматазы. Больные рандомизированы 1:1 в группы применения деносумаба 60 мг подкожно каждые 6 месяцев (125 чел.) и в группу плацебо (127 чел.). Период наблюдения составил 2 года.

Основной целью исследования была оценка влияния деносумаба на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) через 12 и 24 мес.лечения. Измерение минеральной плотности костной ткани в области вертельной зоны и поясничных позвонках всем пациенткам проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA)..

Деносумаб значительно увеличивал МПКТ во всех анатомических областях по сравнению с плацебо. Через год в группе пациентов, получающих деносумаб, отмечена прибавка в минеральной плотности кости 4,8%, тогда как в группе плацебо потеря составила 0,7% (рис.5). В течение 2-го года

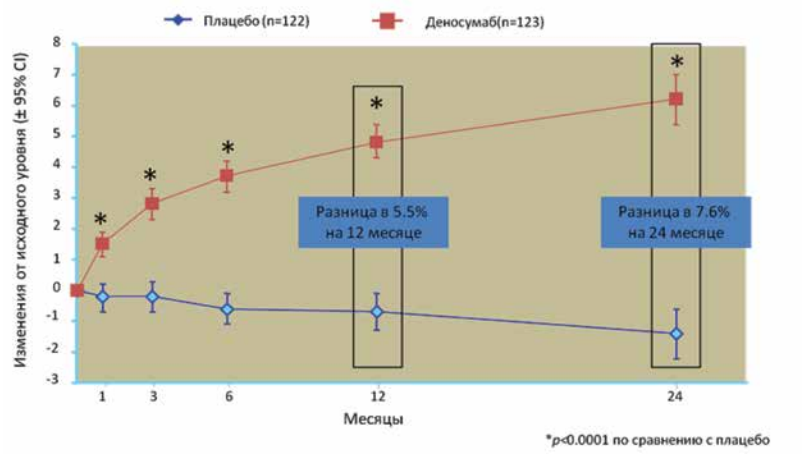


Рисунок 5. Изменение минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах.

исследования разница между группами возросла с 5.5% до 7.6%.

Увеличение МПКТ в поясничном отделе отмечалось спустя месяц после введения первой дозы Деносумаба, независимо от возраста, предшествующей химиотерапии, продолжительности терапии ингибиторами ароматазы и времени от начала менопаузы.

Клиническая эффективность деносумаба в лечении потери костной массы, вызванной депривацией андрогенов, доказана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом трехлетнем исследовании, включавшем 1468 пациентов с неметастатическим раком предстательной железы, получавших антиандрогенное лечение (двухсторонняя орхэктомия или аналоги LH-RH). [14]. Пациентов рандомизировали на терапию деносумабом 60 мг подкожно каждые 6 мес или плацебо,по 734 человек в каждой группе.

Основной целью исследования была оценка изменений МПКТ поясничного отдела позвоночника от исходного уровня через 24 мес. лечения. Дополнительные цели - МПКТ шейки бедра и бедренной кости через 24 мес. лечения, во всех трех анатомических зонах – через 36 мес., а также оценка частоты возникших вертебральных переломов.

Результаты данного исследования показали, что использование деносумаба подкожно два раза в год значительно увеличивало МПКТ всех участков и снижало частоту новых переломов позвоночника у мужчин, получающих антиандрогенную терапию по поводу неметастатического рака предстательной железы. Через 24 мес. лечения минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника в группе деносумаба увеличилась на 5,6%, в то время как в группе плацебо этот показатель снизился на 1% (p<0.001).

Деносумаб значительно уменьшил риск возникновения новых вертебральных переломов на протяжении 3 лет применения и снижал риск возникновения более чем одного остеопоротического перелома любой локализации. Суммарная частота новых переломов позвоночника на 36 месяце составила 3.9% в группе плацебо и 1.5% в группе деносумаба (рис. 6)

В настоящее время в онкологической практике деносумаб одобрен к применению для у пациентов с РМЖ и РПЖ, получающих антигормональную терапию, под торговым названием **Пролиа**. Режим применения: 60 мг подкожно каждые 6 месяцев в область бедра, плеча или живота.

Заключение

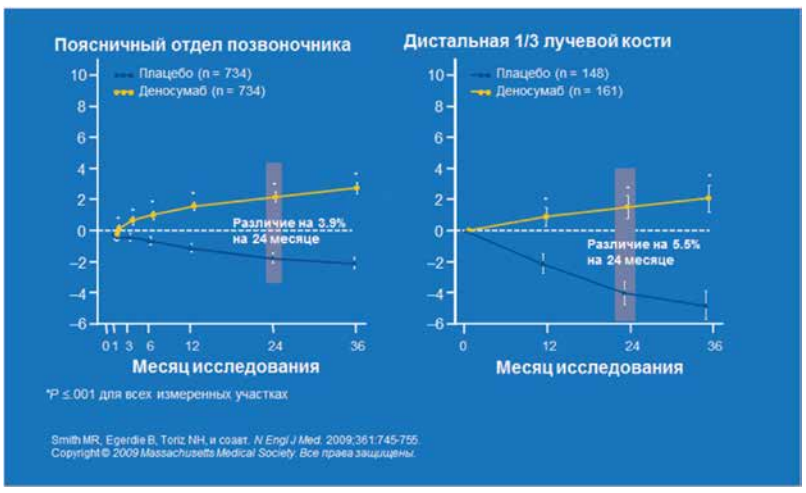


Рис. 5 Минеральная плотность костной ткани в различных анатомических областях через 12, 24 и 36 мес

Таким образом, деносумаб доказал свою эффективность в предотвращении потери костной массы, вызванной гормональной противоопухолевой терапией у больных раком молочной железы и раком простаты.

От состояния костной системы напрямую зависит хорошее качество жизни онкологических больных. Оптимизация выбора того или иного остеомодифицирующего агента для профилактики и лечения различных патологических состояний, связанных с патологией скелета, является актуальной задачей.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых препаратов с отличным от бисфосфонатов механизмом действия расширяет возможности онкологов в поддерживающей терапии пациентов с патологическими изменениями костной ткани.

Литература

1. Stopeck A., Fallowfield L., Patric D. et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with metastatic breast cancer: Results from a phase III clinical trial. J Clin. Oncol. 2010; suppl: abstr 1024.

2. von Moos R, Patrick D, Fallowfield L et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with advanced cancer (excluding breast and prostate) or multiple myeloma (MM): Results from a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 2010; suppl; abstr 9043.

3. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer Suppl 1997; 80 (8): 1588.

4. Mundy GR. Bisphosphonates as cancer drugs // Hospital Practice. 1999; 34: 81-94.

5. Lipton A, Stopeck A, von Moos R. A meta-analysis of results from two randomized, double-blind studies of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases. J Clin Oncol 2010; suppl: abstr 9015.

6.Roodman GD. Mechanisms of Disease: Mechanisms of Bone metastasis. N Engl J Med. 2004; 350:1655-1664.

7. Harvey m.a., von Reyn Cream L., Biology of bone metastases: Causes and Consequences. J.Clin.breast cancer.2007.

8. Aapro M, Abrahamsson PR et al: Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: Recommendation of an international expert panel. Ann Oncol 19:420-432, 2008

9. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry D et al. Overall survival improvement in Patients with lung cancer and bone metastases treated denosumab vs zoledronic acid/ Subgroup Analysis from a randomized phase 3 study. J Clin Oncol, Vol 7, N12, December 2012.

10. Lipton L, Scagliotti G,et al. Overall survival improvement in pts with lung cancer treated denosumab vs zoledronic acid . Asia-Pac J Clin Oncology 2011: 7 ; suppl.4: 71-107. abst 018.)

11. Hofbauer l.c., Neubauer a.,et al. Receptor activator of nuclear factor –Kappa β ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone desease. Cancer.2001. v92, p460-470.

12. R. von Moos, D. Patrick, L. Fallowfield et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with advanced cancer (excluding breast and prostate) or multiple myeloma (MM): Results from a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 9043)

13.Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of Denosumab in patients receiving adjuvant aromatase ingibitors for non-metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009: 26: 4875-4882.

14. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. NEJM 2009; 361: 745-55.

Высокие дозы интерферона или биохимиотерапия у пациентов с меланомой высокого риска? Результаты рандомизированного исследования III фазы.

Терапия высокими дозами интерферона (ВДИ) на протяжении 1 года одобрена Управлением США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (US FDA) в качестве адъювантной терапии для пациентов с меланомой высокого риска. Попытки модификации дозы и режима введения интерферона (ИФН) не привели к улучшению эффективности терапии. В крупном кооперированном исследовании авторы попытались определить может ли более короткий курс биохимиотерапии оказывать большую эффективность.

S0008 (S0008: Химиотерапия в комбинации с биотерапией для лечения больных меланомой) – межгрупповое исследование III фазы, включившее больных меланомой высокого риска (стадии от IIIA-N2a до IIIC-N3), которые были рандомизированы:

- в группу терапии ВДИ или
- в группу биохимиотерапии (дакарбазин, цисплатин, винбластин, интерлейкин-2, ИФН альфа-2b [ИФН-α-2b] и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, продолжительность курса составляла 21 день, всего было предусмотрено 3 курса биохимиотерапии).

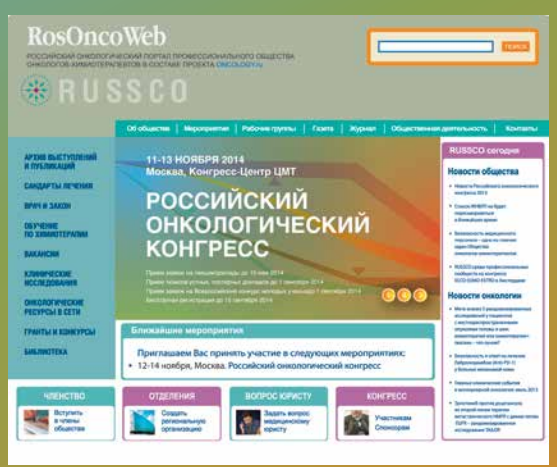
Составной первичной конечной точкой были показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ).

В общей сложности в исследование были включены 432 пациента. Нежелательные явления 3 и 4 степени тяжести были зарегистрированы у 57% и 7% пациентов в группе терапии ВДИ и 36% и 40% пациентов в группе биохимиотерапии, соответственно. При медиане наблюдения 7,2 года было отмечено улучшение БРВ в группе биохимиотерапии (относительный риск [ОР] 0,75; 95% ДИ 0,58 – 0,97; P = 0,015); медиана БРВ 4,0 года (95% ДИ 1,9 – не достигнуто [НД]) в группе биохимиотерапии и 1,9 лет в группе ВДИ (95% ДИ 1,2 – 2,8 лет). Показатель 5-летней БРВ составил 48% и 39% в группах комбинированной терапии и ВДИ, соответственно. Медиана ОВ не различалась между группами (ОР 0,98; 95% ДИ 0,74 – 1,31; P = 0,55), при этом медиана ОВ в группе биохимиотерапии составила 9,9 лет (95% ДИ 4,62 – НД) vs 6,7 лет (95% ДИ 4,5 – НД) в группе ВДИ. Показатель 5-летней ОВ составил 56% для обеих групп.

Биохимиотерапия является альтернативным методом адъювантной терапии у пациентов с меланомой высокого риска, который обеспечивает статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости, но не общей выживаемости. Биохимиотерапия оказалась более токсичной по сравнению с терапией высокими дозами интерферона.

Источник: Lawrence E. Flaherty et al. JCO October 20, 2014

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2014



Смотрите видео лекций и докладов на сайте www.rosoncoweb.ru

ПРЕСС-РЕЛИЗ
ПЕПАРАТ Зитига®

Препарат Зитига® в комбинации с преднизоном демонстрирует статистически достоверное преимущество в увеличении общей выживаемости мужчин, страдающих метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, при назначении до химиотерапии

Заключительный анализ данных исследования III фазы COU-AA-302, представленный на конгрессе Европейского общества онкологов (ESMO) в 2014 году

Примечание: Настоящий пресс-релиз включает материалы, представленные на Конгрессе европейского общества онкологов ESMO в 2014 году в Мадриде: тезисы № 753O и доклада доктора Ч. Райана, который был представлен 28 сентября в 11:00 по центрально-европейскому времени. 1

Бирс, Бельгия, 28 сентября 2014 года - Компания «Янссен-Силаг Интернешнл НВ» объявила, что по результатам заключительного анализа данных исследования III фазы COU-AA-302 препарат Зитига® (абиратерона ацетат) в комбинации с преднизоном продемонстрировал статистически достоверное преимущество в увеличении общей выживаемости (ОВ) по сравнению с активной группой сравнения (плацебо плюс преднизон) у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), которым ранее не проводили химиотерапию. В регистрационном исследовании, спонсором которого являлась компания «Янссен Рисеч энд Девелопмент, ЛЛС» («Янссен»), продемонстрировано снижение риска смерти на 19% у данной популяции пациентов при применении Зитиги® (медиана ОВ (общей выживаемости) 34,7 против 30,3 месяцев соответственно; ОР (отношение рисков) = 0,81 [ДИ (доверительный интервал) 95%, 0,70- 0,93];. p = 0,0033), по итогам периода наблюдения, медиана которого составила более 4 лет (49,2 месяца).[1]

В заключительном аналитическом обзоре, по итогам 49 месяцев наблюдения, впервые было продемонстрировано статистически достоверное улучшение ОВ в ходе данного исследования. «ОВ имеет особое значение для исследования COU-AA-302, поскольку 67% мужчин в группе, принимавшей препарат Зитига в комбинации с преднизоном, и 80% мужчин в контрольной группе, получали последующую терапию. В их число входит 44% мужчин в контрольной группе, которые впоследствии были переведены на терапию Зитигой в комбинации с преднизоном», – заявил Чарльз Райан, доктор медицины, профессор в области клинической медицины и урологии Университета Калифорнии, Сан-Франциско, и ведущий исследователь протокола COU-AA-302. «Проведение последующей терапии не повлияло на статистическую достоверность результатов в группах, получавших препарат Зитига и в контрольной группе, что делает данные результаты еще более убедительными после учета поправки на эффект переключения (кроссовер)».

Европейская комиссия, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и регулирующие органы разных стран выдали разрешение на применение препарата Зитига в комбинации с преднизоном для лечения пациентов с мКРРПЖ до проведения химиотерапии по результатам проведенного второго планового промежуточного анализа результатов исследования COU-AA-302, которые соответствовали совокупным первичным критериям оценки выживаемости без радиографического прогрессирования (вБПРП). Исходя из результатов заключительного анализа, компания «Янссен» начала подавать заявки на регистрацию в соответствующие органы здравоохранения с целью пересмотра заявленных показаний к применению препарата ЗИТИГА.

«С момента первого оглашения промежуточных итогов исследования препарат ЗИТИГА® стал ключевым звеном в арсенале терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, поскольку он существенно замедляет прогрессирование заболевания и приводит к увеличению общей выживаемости», – заявил Чарльз Райан. «Заключительный анализ также подтверждает неизменные характеристики безопасности при длительном совместном применении Зитиги® и преднизона».

Помимо этого, заключительный анализ подтвердил, что назначение Зитиги® значимо отдаляет необходимость применения наркотических анальгетиков для облегчения болевого синдрома, обусловленного наличием злокачественной опухоли, по сравнению с комбинацией плацебо и преднизона (медиана 33,4 месяца против 23,4 месяцев соответственно; ОР = 0,72 [ДИ 95%, 0,61-0.85], p = 0,0001). По прошествии двух дополнительных лет наблюдения с момента последнего промежуточного анализа данных (в общей сложности, четыре года наблюдения) характеристики безопасности препарата ЗИТИГА остались неизменными по сравнению с показателями, предоставленными в предыдущих отчетах. [1]

Протокол COU-AA-302 представляет собой международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором участвовали 1088 мужчин с мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, и которым случайным образом назначали препарат ЗИТИГА (абиратерона ацетата) в дозе 1000 миллиграмм (мг) перорально один раз в сутки в комбинации с преднизоном 5 мг два раза в сутки или плацебо в комбинации преднизоном 5 мг два раза в сутки. Первичными критериями оценки при проведении данного исследования являлись выживаемость без признаков радиографического прогрессирования (вБПРП) и общая выживаемость (ОВ). Вторичными критериями оценки были период времени до начала применения наркотических анальгетиков, период времени до начала применения химиотерапии, период времени до наступления ухудшения состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), а также период времени до прогрессии по уровню простат специфического антигена ПСА.

«Парадигма лечения рака предстательной железы значительно изменилась за последние несколько лет, в основном, в результате более глубокого понимания природы данного заболевания, что привело к появлению схем лечения без применения химиотерапии», – заявила Джейн Гриффитс, Председатель правления группы компании «Янссен» в регионе Европа, Ближний Восток и Африка (EMEA). «Компания «Янссен» гордится тем, что является лидером по инновациям в данной области, и опубликованное сегодня заявление усиливает обязательства компании по проведению дальнейших исследований, направленных на улучшение жизни пациентов, страдающих раком предстательной железы».

О метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ)

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы – состояние, при котором на фоне применяемой андроген-депривационной терапии и сохранении кастрационного уровня тестостерона, происходит прогрессия заболевания.[2]

О препарате ЗИТИГА

С 2011 года препарат ЗИТИГА (абиратерона ацетат) зарегистрирован в более чем 90 странах и назначен более чем 140 000 пациентам во всем мире. Зитига стремительно приобретает значимость в качестве ключевого продукта для лечения онкологических заболеваний среди препаратов, предлагаемых компанией «Янссен».

В России Зитига® зарегистрирована в апреле 2012 года для лечения мКРРПЖ прогрессирующего после химиотерапии. В мае 2013 зарегистрировано расширенное показание и препарат одобрен к применению у мужчин с мКРРПЖ с прогрессией на фоне андроген-депривационной терапии, ранее не принимавших химиотерапию.

ЗИТИГА – первый и единственный на сегодняшний день пероральный селективный блокатор синтеза андрогенов, который ингибирует образование андрогенов в яичках, надпочечниках и в клетках опухоли предстательной железы за счет подавления синтеза фермента CYP17.

1. Ryan C.J et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy. Abstract presented at the European Society for Medical Oncology 2014 Congress, September 26-30, Madrid, Spain. Oral Presentation. ESMO abstract #753O. Available at: https://www.webges.com/cslide/library/esmo/browse/search/eor#9f9k02Lm. Last accessed September 2014.

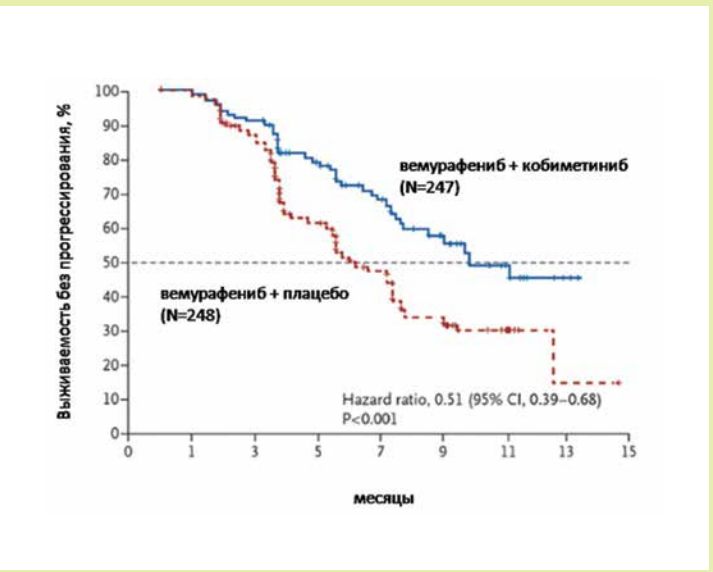
2, Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. Curr Oncol. 2010 September; 17 (Supplement 2): S72–S79.

КОМБИНАЦИЯ ВЕМУРАФЕНИБА И КОБИМЕТИНИБА У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ С МУТАЦИЕЙ BRAF: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ

Существует предположение, что комбинированное ингибирование BRAF и MEK улучшает клинические исходы у больных меланомой благодаря профилактике или отсрочке развития резистентности, наблюдаемой при монотерапии ингибиторами BRAF. В данном рандомизированном исследовании III фазы оценивалась комбинированная терапия вемурафенибом (ингибитором BRAF) и кобиметинибом (ингибитором MEK).

В исследовании были рандомизированы 495 больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, ранее не получавших противоопухолевую терапию. Пациенты были рандомизированы в группу комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом (экспериментальная группа) или в группу вемурафениба и плацебо (группа контроля). Первичной конечной точкой исследования являлся показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователей.

Медиана ВБП составила 9,9 месяцев в группе комбинированной терапии и 6,2 месяца в группе контроля (относительный риск смерти или прогрессирования заболевания 0,51; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,39 – 0,68; p < 0,001).



Частота полных и частичных ответов составила 68% в группе комбинированной терапии и 45% в группе вемурафениба (p < 0,001). Полный ответ был отмечен у 10% пациентов, получавших вемурафениб/кобиметиниб, и у 4% пациентов, получавших вемурафениб. ВБП по оценке независимых экспертов была сопоставима с ВБП по оценке исследователей. Промежуточный анализ показал, что частота ОВ за 9 месяцев составила 81,1% (95% ДИ 75 - 87) в группе комбинированной терапии и 73% (95% ДИ 65 - 80) в группе вемурафениба. Комбинация вемурафениб/кобиметиниб по сравнению с монотерапией вемурафенибом была связана с большей частотой развития нежелательных явлений ≥ 3 степени тяжести (65% vs 59%). Однако, не было отмечено никаких различий по частоте нежелательных явлений, приведших к прекращению терапии исследуемым препаратом. В группе комбинированной терапии было отмечено снижение частоты развития вторичных новообразований кожи.

Авторы делают вывод, что добавление кобиметиниба к терапии вемурафенибом связано со значительным улучшением ВБП среди больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600.

Источник: James Larkin et al. NEJM October 6, 2014

М.Ю. БЯХОВ: «РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ – ВАЖНЕЙШАЯ ЗАДАЧА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ»



На вопросы редакции Газеты RUSSCO ответил БЯХОВ МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по онкологии Московского клинического научного центра, член правления Общества онкологов-химиотерапевтов

Есть ли «онкологическая настороженность» у терапевтов первичного звена?

Под первичным звеном мы понимает, что это не только участковые терапевты, но и педиатры. Основной задачей, которых является пропаганда здорового образа жизни, не допущение перехода заболеваний из острого состояния в хроническое, т.е. сохранение здоровья как физического, так и психологического декретированного населения. Система организации медицинского первичного звена идеальна – рождается Человек – его с первых дней и до совершеннолетия сопровождает участковый педиатр, с привлечением любого узкого специалиста для решения любой сложности задачи – основная цель – выпустить во взрослую жизнь здорового, не имеющего хронических заболеваний Человека. Дальше его опекает и следит за его здоровьем участковый терапевт на протяжении всей его жизни. В чем же заключается его основная задача – первое – эффективно лечить и предупреждать заболевания, проводить профилактические осмотры, составлять и курировать группы риска среди жителей на своем участке, проводить динамическое наблюдение и регулярное обследование пациентов с хроническими заболеваниями. Все это в идеале. При кажущейся простоте этой проблемы, при почти 100% охвате населения участковыми врачами, при наличии профилактических смотров, формировании групп риска среди больных с хроническими заболеваниями и профессиональными и бытовыми вредностями – коэффициент полезного действия очень низок. Что же происходит на самом деле? Итог работы первичного звена - более 40% впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III-IV стадию заболевания. Почему? Нет «онкологической настороженности»? Или какие-то другие причины? Вернемся к работе первичного звена. В России по данным Научного Центра Здоровья Детей, в целом по стране хронические заболевания не имеют: дети дошкольного возраста – 10-12%, в средних классах – 8%, к окончанию средней школы – 5%. Далее, эту «эстафетную палочку» принимают участковые терапевты. Мы знаем, что большинство злокачественных опухолей развиваются на фоне хронических заболеваний. Пример – гастрит - атрофия- метаплазия – рак; хроническая пневмония, хронический бронхит, ХОБЛ – курильщик (активный, пассивный) – рак легкого, гепатит – цирроз печени – рак печени, и т. д. Если мы – врачи - допускаем развитие хронических заболеваний среди населения, начиная с рождения Человека, то мы не можем говорить об «онкологической настороженности» как таковой, если ее нет в отношении других заболеваний, которые в большинстве своем, не должны переходить из острой фазы болезни в хроническую, а переходят, такое же отношение и к диспансеризации, динамическому наблюдению и обследованию пациентов с хроническими заболеваниями. Все это можно охарактеризовать как утрату основного тезиса здравоохранения – профилактика заболеваний. Будет профилактика, будет и онкологическая настороженность.

Соответствуют ли проводимые программы диспансеризации международным критериям ранней диагностики опухолей?

Ранняя диагностика злокачественных новообразований – это важнейшая задача здравоохранения. Если сравнивать отечественные программы диспансеризации с международными критериями ранней диагностики злокачественных опухолей, то следует отметить что у нас совершенно другая система здравоохранения. В связи с этим у нас могут отличаться подходы в проведении диспансеризации, но критерии ранней диагностики злокачественных опухолей принципиально не отличаются от международных критериев.

Какой врач несет ответственность за раннюю диагностику на практике? Терапевт первичного звена?

Ответ однозначен. В педиатрии – за раннюю диагностику злокачественных опухолей у детей отвечает педиатр. У взрослого населения – участковый врач. К ним первично обращается пациент с жалобами на свое здоровье. Следовательно, только от них зависит качество и своевременность ранней диагностики злокачественных заболеваний.

Как изменить ситуацию?

Для того, чтобы изменить ситуацию, нет необходимости изобретать велосипед. Каждый врач на своем рабочем месте, своем участке должен выполнять свои обязанности на высоком профессиональном уровне. Общественным медицинским организациям активно участвовать и помогать в работе первичному звену через разработку и внедрения программ скрининга, программ диспансеризации, формирования групп риска и алгоритма их диспансерного наблюдения и обследования. Но это часть работы. Главное – это наладить обратную связь, оценку и анализ проводимой работы, без этого коэффициент полезного действия приближается к нулю. И здесь огромная роль должна быть отведена сотрудничеству врачей первичного звена и профессиональных сообществ. Только при такой интеграции можно рассчитывать на успех.

Внедрение рекомендаций является эффективной мерой повышения качества проводимой диагностики?

Впервые 12 ноября этого года на Национальном конгрессе терапевтов будут представлены рекомендации по ранней диагностике рака легкого, разработанные двумя профессиональными сообществами – RUSSCO и PHMOT (прим. Российское научное медицинское общество терапевтов). Считаю это очень важным событием, и первым шагом в совместной работе двух крупнейших профессиональных сообществ по решению актуальнейшей задачи – ранней диагностики злокачественных опухолей. Будут ли они востребованы? Несомненно. Но как мне кажется, существует одна очень важная деталь, это обратная связь, которая необходима для анализа и оценки работы программы ранней диагностики основанной на разработанных и внедренных рекомендациях. Это позволит учитывать недостатки внедренных программ и своевременно их исправлять, сохраняя основной алгоритм действия. Только при этих условиях рекомендации по ранней диагностике злокачественных опухолей будут эффективны.

Недавно Вы стали заместителем директора по онкологии Московского клинического научного центра, который был образован путем слияния нескольких учреждений, Можете немного рассказать об основных направлениях работы центра и видах онкологической помощи.

Сегодня Московский клинический научный центр, возглавляемый хирургом с мировым именем профессором Игорем Евгеньевичем Хатьковым – это крупное развивающееся многопрофильное учреждение Департамента здравоохранения города Москвы, научный и учебный центр, в составе которого работают специалисты экспертного уровня. Благодаря тому, что МКНЦ является многопрофильным учреждением, расширилось и поле нашей научной и образовательной деятельности, теперь оно охватывает не только гастроэнтерологию, но и кардиологию, пульмонологию, ревматологию, эндокринологию, онкологию и другие области медицины. Хочу отметить, что арсенал технического парка для диагностики и лечения у нас действительно огромен. В МКНЦ имеется все необходимое высокотехнологичное оборудование, есть даже знаменитая роботизированная хирургическая стойка «Да Винчи». Как правило, «Да Винчи» используют преимущественно в урологии, но в нашем центре робот задействован также в хирургии печени, прямой кишки и некоторых других областях. Мы проводим самые сложные гепатологические операции с использованием робота «Да Винчи». Вообще любое высокотехнологичное оборудование, попавшее к нам, сразу же начинает активно использоваться, простоев оборудования у нас не бывает.

Структура центра организована таким образом, что обеспечивается полная преемственность в лечении пациента: от этапа диагностики, лечения до реабилитации.

Онкологическая служба в МКНЦ организована в соответствии с Приказом ДЗМ №959 от 10.10.2013 г., в полном соответствии с современными требованиями международных стандартов. Сегодня онкологическая служба МКНЦ представлена следующими направлениями: хирургическое – выполняются операции по поводу злокачественных опухолей пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих протоков, тонкой кишки, ободочной и прямой кишки, забрюшинных и внеорганных опухолей, опухолей почек, мочевого пузыря, предстательной железы, мочеточников, яичников, тела матки, шейки матки и влагалища. Утверждены в структуре штатного расписания МКНЦ приказом Департамента здравоохранения и планируется к открытию торакоабдоминальное отделение, создается маммологическая служба. Хочу подчеркнуть, что основное направление развития хирургии в нашем центре – это лапароскопические, эндоскопические и робот-асситированные операции, т.е. приоритет, отдается малоинвазивной хирургии. 70% всех хирургических вмешательств по поводу злокачественных новообразований различных органов в нашем Центре выполняются одним из этих методов. Лекарственная терапия злокачественных солидных опухолей и гемабластозов проводится в профильных подразделениях: в отделении химиотерапии и гематологии. В ближайшее время начнет работать молекулярно-генетическая лаборатория, которая позволит проводить весь спектр молекулярно-генетических и цитогенетических исследований не только у больных с онкологическими заболеваниями, но с другими патологиями.

Большое внимание в МКНЦ уделяется научной и образовательной деятельности.

В МКНЦ проходят интернатуру и ординатуру молодые специалисты, есть курсы последипломного образования, сертификационный курс, раз в два-три месяца проводятся различные мастер-классы. Мы занимаемся образовательной деятельностью и в интернете, в частности, развиваем онлайн проект мастер-классов по хирургии – портал лапароскопия.ру. На этом сайте можно посмотреть прямые трансляции из наших операционных с комментариями ведущих хирургов института. Более того, пользователи могут задавать хирургу вопросы по ходу операции, что обеспечивает полный эффект присутствия. Это очень важно для врачей из отдаленных регионов.

В Центре создан новый отдел «клинических исследований», который занимается организацией проведения клинических исследований лекарственных препаратов, медицинского оборудования, а также помогает в оформлении заявок и составлении пакета документов для подачи в организации, которые являются грантодателями.

Задачи центра очевидны. На основе высоких технологий создать в Москве ведущее научное и, что особенно важно, образовательное медицинское учреждение. Мы готовимся к большому потоку пациентов и на этой основе создаём клиническую базу для последипломного обучения Московских врачей. Вместе с тем наряду с новыми дистанционными и симуляционными методами преподавания хотелось бы возродить традиции классического обучения, которые во многом были утрачены в 90-е годы.

В центр будут привлекаться специалисты экспертного уровня, что позволит нам работать с больными, имеющими самую сложную, тяжелую патологию.

Мы планируем выстроить учреждение высокоуровневое и высокоспециализированное, где в одном месте сосредоточится помощь москвичам по всем медицинским направлениям.

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 10-11.2014 – тираж 4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.