И.В. Тимофеев: МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ В ЭПОХУ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПЕРЕСМОТРЕНЫ
стр. 3-4

Е.В. Артамонова: ПРОБЛЕМА КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ В ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ.
Использование новых таргетных препаратов сопряжено с появлением новых типов побочных эффектов. кожная токсичность - один из них.
стр. 5-8

НОВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ FDA ПО СООБЩЕНИЯМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ
О чем нужно рассказать FDA и спонсору при проведении клинического исследования
стр. 9

ЛУЧШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭВЕРОЛИМУСА
Эверолимус (Афинитор) – новый таргетный препарат для лечения рака почки, зарегистрированный в России
стр. 10-12

Н.П. Велижева: ЭФФЕКТОРНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ В ИММУНОТЕРАПИИ РАКА
Активация эффекторных клеток и влияние на регуляторные лимфоциты могут повысить эффективность
стр. 13-14

RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ
Официальная газета общества | Выпуск 9 • 2011

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

3-4 сентября
Евразийский Форум по раку молочной железы
Москва, ВВЦ

8 сентября
Симпозиум «Как лечить метастатический рак почки?»
Москва, конференц–зал Общества онкологов–химиотерапевтов

10-11 сентября
Конференция Лиги пациентов по раку почки
Екатеринбург, гостиница Park Inn

23-27 сентября
Европейский Междисциплинарный Онкологический Конгресс
Стокгольм, Stockholm International Fairs

30 сентября
Отечественная школа онкологов «Патология костной системы у онкологических больных»
Санкт–Петербург, конференц–зал Центра «Гамма–Нож»

3-4 октября
Первая российская конференция «Рак и репродукция»
Москва, конференц–зал НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

7 октября
Вебинар в рамках программы WEB-RUSSCO «Лекарственное лечение рецидивирующего рака яичников»
Москва и Северо–Западный регион РФ

20-21 октября
Модниковские чтения «Онкология сегодня»
Ульяновск, Ульяновский госуниверситет

21 октября
Конференция «Анемия: профилактика и лечение в онкологии»
Сергиев–Посад, конференц–зал Сотекс

28 октября
Симпозиум «Как лечить опухоли головного мозга»
Самара, конференц–зал онкологического диспансера

15 ноября
Совместный симпозиум ASCO-RUSSCO «Рак яичников»
Москва, Конгресс–центр Центра международной торговли

НОВЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ эффективности препаратов регуляторными органами

На примере истории с бевацизумабом

В декабре 2007 года Консультативный комитет по противоопухолевым лекарственным препаратам (Oncologic Drugs Advisory Committee, ODAC) Управления по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA) провел совещание, на котором обсуждались риски и эффективность Авастина (бевацизумаба), производимого компанией Genentech, в комбинации с паклитакселом в первой линии лечения местно-распространенного или метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы. Компания Genentech и FDA пошли на необычный шаг и предложили комитету учитывать в качестве основного оцениваемого показателя выживаемость без прогрессирования заболевания, а не общую выживаемость.

В ключевом исследовании, поданном на рассмотрение регуляторных органов, бевацизумаб в комбинации с паклитакселом достоверно превосходил один паклитаксел по выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости.

Выживаемость без прогрессирования – время от момента начала лечения до прогрессирования болезни или смерти (если пациент погиб до момента выявления у него прогрессирования). Характеризует время, за которое удается контролировать болезнь.

Общая выживаемость – время от момента начала лечения до смерти. Показатель характеризует продолжительность жизни пациента.

Удивительно, но в феврале 2008 года бевацизумаб получил ускоренное одобрение FDA, которое, тем самым, безоговорочно признало выживаемость без прогрессирования заболевания в качестве суррогатного оцениваемого показателя выживаемости.

Получение ускоренного одобрения возложило на спонсора обязанность провести дополнительные исследования для уточнения клинической эффективности. В июле 2010 года ODAC провел еще одно совещание, задачей которого было определить, возможно ли на основании двух дополнительных исследований ввести новое показание к применению бевацизумаба в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами (первая линия лечение HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы), а также оценить целесообразность преобразования статуса ускоренного одобрения бевацизумаба в комбинации с паклитакселом в одобрение по развернутой процедуре. Так как в новых исследованиях было выявлено отсутствие клинически значимого улучшения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, а также неудовлетворительный профиль безопасности бевацизумаба, комитет проголосовал против введения новых показаний, а также в пользу исключения метастатического рака молочной железы из показаний к применению комбинации бевацизумаба и паклитаксела, что легло в вынесенный FDA вердикт об отзыве показания – который, однако, оспаривает компания Genentech.

Рассмотренное в рамках первого собрания ODAC ключевое исследование, E2100, было открытым рандомизированным исследованием, которое изначально не проектировалось с целью одобрения FDA (номер ClinicalTrials.gov NCT00028990). Основным оцениваемым показателем этого исследования, спонсируемого Национальным институтом рака США (NCI) и проведенного Восточной объединенной онкологической группой (ECOG), была выживаемость без прогрессирования, а дополнительные оцениваемые показатели включали общую выживаемость, частоту и продолжительность объективного ответа и качество жизни. Добавление бевацизумаба к паклитакселу приводило лишь к повышению медианы выживаемости без прогрессирования на 5,5 месяцев по сравнению с лечением одним паклитакселом (11,3 против 5,8 месяцев). Улучшение общей выживаемости зарегистрировано не было (медиана выживаемости 26,5 против 24,8 месяцев). Несмотря на то, что снижение качества жизни в группе бевацизумаба было меньше, чем в контрольной группе, клиническая значимость этого различия была неясна. Более того, так как это открытое исследование, в котором не проводилось сбора информации по сопутствующей лекарственной терапии, одна

Продолжение на стр. 2

Начало на стр. 1
(«Новые критерии оценки...»)

лишь оценка качества жизни не могла подкрепить одобрение бевацизумаба. Данные по безопасности и токсичности были неполными, так как в контрольной группе не проводился обязательный сбор данных о серьезных нежелательных явлениях. Однако было получено четкое указание на повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с лечением летальных исходов в группе бевацизумаба. Оценка эффективности и безопасности была затруднена тем, что наблюдение не было завершено в 34% случаях.

Во время собрания ODAC FDA обратило внимание на несколько моментов.

Во-первых, другие лекарственные препараты, одобренные в качестве первой линии лечения метастатического рака молочной железы, были одобрены на основании влияния на общую выживаемость, а не на выживаемость без прогрессирования.

Во-вторых, одним из обоснований применения выживаемости без прогрессирования в качестве основного оцениваемого показателя было то, что лечебные эффекты могли быть обусловлены добавлением в режим терапии других лекарственных препаратов после выявления прогрессирования, однако этот факт не был подкреплен опубликованными данными, а в случае его выявления должен был повлиять на обе группы лечения. Таким образом, наблюдение больных после выявления прогрессирования могло быть информативным.

В-третьих, использование времени до прогрессирования в качестве дополнительного оцениваемого показателя неприемлемо в исследованиях, подаваемых на рассмотрение с целью одобрения цитотоксической терапии первой линии метастатического рака молочной железы.

В-четвертых, применение выживаемости без прогрессирования в качестве оцениваемого показателя сопряжено с существенными ограничениями: необходимо проведение слепого рандомизированного исследования с независимой рентгенологической оценкой результатов; результаты зависят от сроков оценки прогрессирования; на анализ влияют такие факторы, как пропуск контрольного обследования, неполная исходная оценка, а также различия оценок в разных группах лечения; трудно оценить пациентов с очагами, не поддающихся измерению.

Основным опасением FDA было то, что в случае одобрения выживаемости без прогрессирования в качестве основного оцениваемого показателя для терапии первой линии, данные по общей выживаемости собираться не будут в связи с отсутствием исследований достаточной продолжительности. Результаты опубликованных исследований позволяют предположить обоснованность этих опасений.

Несмотря на то, что некоторые члены ODAC рассматривали выживаемость без прогрессирования исключительно в качестве клинически незначимого параметра «комфортности», большинство согласились с тем, что это клинически значимый показатель для пациентов с метастатическим раком молочной железы, хотя им были известны трудности его количественной оценки. Комитет подтвердил, что даже если выживаемость без прогрессирования и является основным оцениваемым показателем, то исследования должны обладать достаточной мощностью для анализа общей выживаемости, что необходимо для оценки соотношения риска и пользы.

В конечном итоге четыре члена комитета проголосовали за то, что доступные данные в достаточной степени свидетельствуют о благоприятном соотношении риска и пользы, тогда как пятеро проголосовали против; окончательная рекомендация для FDA носила двойственный характер. В течение 3 месяцев FDA вручило компании Genentech лицензию по ускоренной схеме – это означает, что оно признает выживаемость без прогрессирования заболевания в качестве суррогатного показателя выживаемости, но для уточнения степени клинической пользы необходимо проведение дополнительных адекватных контролируемых исследований.

Компании Roche и Genentech дали согласие на проведение дополнительных исследований. Ими стали клинические исследования AVADO (NCT01200212) и RIBBON-1 (NCT00262067).

Тем временем, научная общественность предложила FDA изменить позицию касательно оценки выживаемости без прогрессирования в исследованиях и ее пригодности для принятия решений об одобрении лекарственного препарата. Ведь в Европейском сообществе этот показатель признается клинически значимым, хотя также большое число методологических вопросов остается неразрешенным. Безусловно, вызывают беспокойство возможные систематические ошибки. Кроме того, сложно подтвердить клиническую пользу выживаемости без прогрессирования без демонстрации улучшения качества жизни. Скорее всего, FDA посчитает возврат к одобрению препарата на основании улучшения общей выживаемости невозможным, так как этот прецедент может иметь серьезные последствия (прим. - многие препараты, которые были зарегистрированы в последнее время, основанием для регистрации имели различия с контролем в выживаемости без прогрессирования).

В июле 2010 года ODAC собрал совещание с целью рассмотрения результатов исследований AVADO и RIBBON-1. В исследовании AVADO, в котором больные HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы были рандомизированы для лечения доцетакселом с плацебо или с бевацизумабом в более низкой или более высокой дозах, было продемонстрировано преимущество бевацизумаба по частоте ответов на лечение, а также статистически достоверное, но очень непродолжительное (< 1 месяца) и клинически незначимое увеличение выживаемости без прогрессирования. Значимых различий общей выживаемости не выявлено, более высокая частота серьезных нежелательных явлений определялась в группах лечения бевацизумабом, по сравнению с группой лечения доцетакселом с плацебо. Комитет анонимно проголосовал за неблагоприятное соотношение риска и пользы бевацизумаба в комбинации с доцетакселом у пациенток с метастатическим раком молочной железы.

В исследовании RIBBON-1, в котором женщины были рандомизированы в группы лечения таксанами, антрациклинами или капецитабином в комбинации с плацебо или бевацизумабом, было определено постепенное возрастание частоты ответов на лечение с бевацизумабом, а также увеличение выживаемости без прогрессирования на 1,2 – 2,9 месяцев. Повышения общей выживаемости не наблюдалось, кроме того, бевацизумаб повышал риск серьезных нежелательных явлений. Члены комитета проголосовали 12 к 1 за неблагоприятное соотношение риска и пользы исследуемого препарата.

В этих исследованиях не было воспроизведено различия показателей выживаемости без прогрессирования на 5,5 месяцев, о котором сообщалось в первоначальном исследовании E2100, однако были выявлены серьезные риски, сопряженные с применением бевацизумаба. Комитет проголосовал 12:1 за вынесение рекомендации об исключении метастатического рака молочной железы из показаний к применению бевацизумаба. Результаты показали, что выживаемость без прогрессирования заболевания не является суррогатным маркером общей выживаемости. В декабре 2010 г. FDA анонсировало свои планы касательно аннулирования лицензии на бевацизумаб. Однако компания Genentech подала апелляцию и вынесет этот вопрос на публичное слушание.

Независимо от окончательного решения FDA, большое число исследователей и клиницистов приводят этот случай для подкрепления применения выживаемости без прогрессирования заболевания в качестве основного оцениваемого показателя в онкологических исследованиях со стабильной общей выживаемостью. Споры о возможности признания выживаемости без прогрессирования заболевания клинически значимым показателем будут и должны продолжаться, однако, если этот показатель будет утвержден стандартом ускоренного или даже окончательного одобрения применения лекарственных средств, то получить данные по общей выживаемости будет затруднительно или вообще невозможно. К сожалению, значение улучшения выживаемости для одобрения FDA остается неясной.

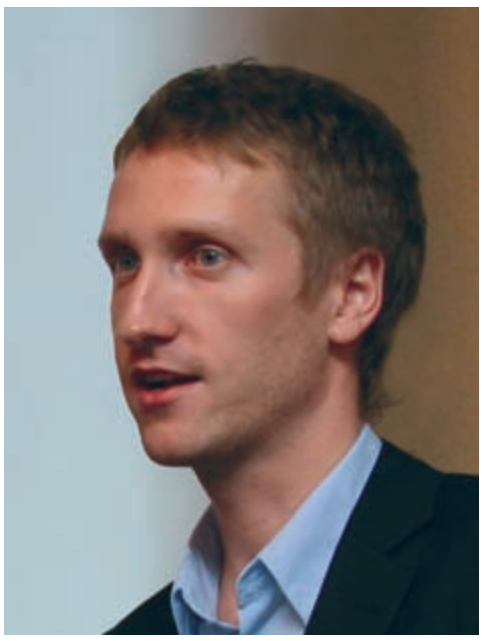
Совершенствование онкологической помощи в бюджете 2012–2014

Минфин России опубликовал «Основные направления бюджетной политики на 2012 год и плановый период 2013 и 2014 годов» 8 июля. Из документа следует, что в 2012-2013 годах продолжится реализация приоритетного национального проекта «Здоровье».

Ряд мероприятий этого проекта предусматривается осуществлять как за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета, так и за счет средств обязательного медицинского страхования (реализация комплекса мер по выхаживанию новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, расширение объемов и разработка мероприятий по повышению эффективности лечения бесплодия в браке с применением репродуктивных технологий, развитие неонатальной хирургии).

На совершенствование организации онкологической помощи в 2012, 2013 и 2014 годах Минфин выделит по 6,92 млрд. руб. ежегодно, что соответствует объему 2011 года. Таким образом, за 3 года планируется освоить 20,76 млрд. руб., и общая сумма поддержки государства в онкологии составит 27,68 млрд. руб. Бюджетные ассигнования на реализацию мероприятий в онкологии самые значительные по сравнению с другими мероприятиями проекта «Здоровье».

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ В ЭПОХУ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПЕРЕСМОТРЕНЫ



ИЛЬЯ ВАЛЕРЬЕВИЧ ТИМОФЕЕВ,
директор Бюро по изучению рака почки и Общества онкологов-химиотерапевтов, член комитета по клиническим исследованиям Kidney Cancer Association

Как известно, таргетная терапия – это метод лечения заболеваний, в основе которого лежит воздействие на источник нарушения в опухолевой клетке или микроокружении, ответственный за опухолевую трансформацию и прогрессию. Как оценить влияние нового таргетного препарата на мишень, чтобы сделать вывод о его целенаправленном действии? Позволяют ли существующие статистические модели и дизайны адекватно оценить эффективность препарата в клинических исследованиях? Нужно ли стремиться к максимально переносимой дозе или стоит ограничиться биологически активной, необходимой для полного блокирования мишени - источника нарушения в опухолевой клетке? Каким должен быть режим назначения препарата - прерывистым, циклами или постоянным при хорошей переносимости? С появлением новых таргетных агентов все больше вопросов их изучения возникает. Очевидно, что существующие методы оценки эффективности препаратов в доклинических и клинических исследованиях, рекомендуемые регуляторными органами (FDA, EMEA, Минздравсоцразвития РФ и др.), не могут более использоваться.

Изучение эффективности в доклинических исследованиях

Традиционно эффективность препаратов в доклинических исследованиях изучается на моделях *in vitro* и *in vivo*. В исследованиях *in vitro* химиотерапевтический препарат, обладающий прямым цитостатическим или цитотоксическим действием на опухолевые клетки, должен был продемонстрировать максимальную ингибирующую способность по сравнению с контролем. Другими словами, цитостатик должен был подавить рост клеточной линии определенной опухоли. Изучать эти препараты было просто: не требовалось оценивать влияние на мишень и патогенез. Цитостатик угнетал клеточный рост путем влияния на общие механизмы канцерогенеза. Оставалось лишь эмпирически или методом «проб и ошибок» вычислить те клеточные опухолевые линии, при которых эффективность цитостатика будет максимальной. В лабораториях изучались десятки линий определенных опухолей, проводилась их инкубация с изучаемым цитостатиком. Например, две из десяти опухолевых линий были угнетены цитостатиком. Они выбирались для дальнейшего изучения *in vivo*. В этих исследованиях лабораторным животным перевивалась соответствующая опухоль и назначался исследуемый препарат. Сравнение проводилось с контрольными группами по показателю задержки роста опухоли или частоте развития метастазов, выживаемости животных и т.п. *In vivo* модель была совершенно понятной. У животного развивалась опухоль - прототип опухоли человека с похожими патогенетическими механизмами. Если цитостатик обеспечивал задержку роста опухоли, он, как правило, доходил до клинических исследований и изучался, начиная со II фазы, при тех же типах новообразований.

Благодаря влиянию на общие механизмы канцерогенеза, свойственные всем опухолям, большинство цитостатиков являются препаратами «широкого» спектра действия и могут использоваться у пациентов с различными новообразованиями. Однако, такое действие далеко не всегда гарантирует высокую эффективность.

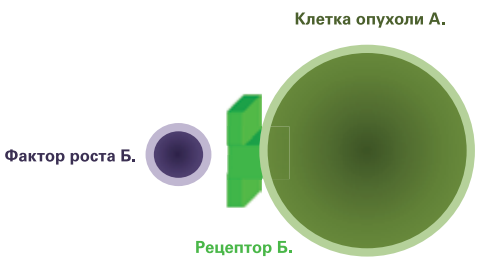
Несмотря на накопленный опыт проведения доклинических исследований в эпоху цитостатиков, следует признать, что модели изучения *in vitro* и *in vivo* являются несовершенными. Они позволяют составить первое представление об эффективности препарата, но не исключают получение ложноположительных результатов. Речь идет о случаях, когда препарат демонстрирует впечатляющую эффективность на этапе доклиники, но не оказывается эффективным в клинических исследований. Следовательно, пациенты, впервые получающие препарат, не являются защищенными от риска неэффективности данного средства. В чем тогда целесообразность доклинических исследований?

С развитием таргетной терапии всё ещё более усложнилось. По инерции продолжают использоваться те же самые модели, которые были отработаны в эпоху химиотерапии. На мой взгляд, это не совсем правильно. На нескольких примерах рассмотрим проблемы экспериментальных моделей.

Пример 1.
Таргетный препарат, механизм действия которого заключается в блокировании рецептора на поверхности опухолевой клетки.

Изучение некоторой злокачественной опухоли человека (условно, опухоль А.) показало, что на ее поверхности экспрессирован рецептор Б. Доказано в крупном исследовании, что экспрессия рецептора Б. приводит к достоверно худшим результатам продолжительности жизни пациентов. Следовательно, блокирование рецептора Б. позволит влиять на продолжительность жизни. Также известно, что данный рецептор связывается с фактором роста Б., находящимся в крови и активирующим рецептор Б. Без фактора Б. рецептор Б. не активен.

Полученный таргетный препарат блокирует рецептор Б., что доказано в



нескольких экспериментах. Данный препарат нарушает фосфорилирование, лежащее в основе активности рецептора Б.

В стандартной модели *in vitro* клетки опухоли А. инкубировались с таргетным препаратом, однако, рост клеточный линии не был угнетен. Означает ли это, что таргетный препарат не работает и его не стоит больше изучать? Не означает. Как было указано, для активации патогенетического пути требуется фактор Б. Следовательно, обычное инкубирование клеточной линии с таргетным препаратом приводит к связыванию препарата с неактивным рецептором Б. и не имеет никакого результата. Как же быть? Для изучения *in vitro* эффективности таргетных препаратов, блокирующих рецепторы, были разработаны особые модели. В этих моделях кроме обычного культивирования клеточной линии с изучаемым агентом предусматривается стимуляция рецептора и, следовательно, активности клетки ростовыми факторами, тропными к данному рецептору.

В нашем примере план такого исследования можно представить в виде схемы. Клетки опухоли А. культивируют с изучаемым препаратом, затем к ним добавляют фактор Б. и наблюдают рост клеток. Если препарат обладает блокирующей

способностью, то он свяжет рецептор Б. до взаимодействия со стимулирующим фактором Б., т.е. добавления фактора Б. не приведет к активации патогенетического пути. Казалось бы, такой эксперимент понятен и его результаты могут свидетельствовать об эффективности таргетного агента. Тем не менее, есть несколько проблем:

1) не всегда удается подобрать экспериментальные клеточные линии опухоли А., экспрессирующие рецептор Б. (например, у человека высокая экспрессия рецептора была выявлена, но клетки линий, использующихся в эксперименте, не экспрессируют данный рецептор или в случае, если экспрессия в экспериментальных клетках все же выявлена, оценить соответствие экспрессии затруднительно);
2) активность пути в разных клетках одной и той же клеточной линии или группы идентичных линий может быть разной (например, хорошо известно, что некоторые уже зарегистрированные таргетные препараты, изучающиеся при раке почки, были высоко эффективны при использовании линии почечноклеточного рака Caki-1, но не показали активность в отношении линии Caki-2, и, наоборот, при том, что обе линии Caki являются практически идентичными, представляющими светлоклеточный почечноклеточный рак);
3) не до конца остается понятным, в какой концентрации использовать стимулирующий ростовой фактор Б. (малые, средние или высокие дозы?);
4) длительность культивирования клеток с препаратом для ингибирования рецептора;
5) необходимость в нескольких контрольных группах (раньше, в эпоху химиотерапии, в качестве контроля можно было использовать 2 группы клеток: клетки, которые не получают ничего, и клетки, которые получают «плацебо»; в экспериментах с таргетными препаратами количество контрольных групп существенно возрастает: а) клетки, которые не получают ничего, б) клетки, которые только стимулированы фактором, в) клетки, которые получают лечение препаратом, но не стимулированы фактором, г) клетки, которые получают лечение и стимулированы фактором, д) клетки, которые получают лечение «плацебо» и без фактора и т.п.). Такое количество контрольных и лечебных групп в последующем затрудняет возможность адекватно интерпретировать результаты.
6) нет единого подхода в анализе результатов исследования (как оценить эффективность препарата и сравнить ее с контролем? какая точка эффективности должна быть выбрана: отсутствие роста клеток или отсутствие достоверных отличий между группами со стимуляцией фактором и без (т.е. нивелирование эффектов стимуляции) или разница в числе клеток между стимулированным контролем и стимулированной лечебной группой и т.п.?)

Это только некоторые сложности, которые могут возникнуть при разработке дизайна экспериментального исследования. Но даже они препятствуют созданию унифицированной модели *in vitro*.

Допустим, наш препарат из-за перечисленных проблем не показал эффективность *in vitro*, и исследователи решили разработать другой препарат на основе моноклонального антитела.

Пример 2.
Моноклональное антитело, связывающее фактор роста, циркулирующий в крови.

Моноклональное антитело связывает фактор роста Б., который приводит к активации рецептора Б. из примера 1. В независимых исследованиях было показано, что антитело обладает высоким сродством к фактору Б.; аф-

финность антитела составляет $1x10^{-10}$. Препарат изучается в доклинических исследованиях.

Исследования *in vitro* для моноклонального антитела в данном случае в принципе бессмысленны, так как антитело связывает свободный фактор. Минуя этот этап, исследователи инициировали эксперимент *in vivo*. Для этого была выбрана клеточная линия опухоли А., экспрессирующая рецептор Б. Опухоль была перевита мышам. Так как антитело связывает циркулирующий фактор Б., в модели *in vivo* использовалось дополнительное введение мышам фактора Б. в высокой концентрации и параллельно антитела. Контрольной группой были мыши, которые не получали антитело, но также получали высокие дозы фактора Б. В результате исследования отмечен бурный рост опухоли в контрольной группе и незначительный рост в группе антитела. Приведенный пример взят из реальной жизни. Безусловно, за неимением ничего лучшего, подобная модель изучения эффективности моноклональных антител может использоваться. Тем не менее, есть определенные проблемы. И главной проблемой является искусственность модели. По данным различных авторов, концентрация циркулирующих ростовых факторов (например, VEGF) в крови пациентов, если и достоверно выше, чем у здоровых людей, то это повышение можно описать как «в 2-3 раза», но никак не в сотни раз – что достигается введением фактора животным. То есть у человека нет такой концентрации фактора, а значит – экспериментальная модель лишь отдаленно повторяет ситуацию. Кроме того, в модели *in vivo* введение антитела приходится на пик концентрации фактора (ввели фактор, сразу же параллельно или с небольшим интервалом ввели связывающее фактор антитело), чего не происходит у пациента. Еще больше трудностей возникает с разработкой моделей по оценке ангиогенеза, наиболее соответствующих действительности. Ведь стимулировать ангиогенез высокими концентрациями ангиогенных факторов– относительно легко, равно, как связать факторы агентом и, тем самым, блокировать ангиогенез *in vivo*. Так ли проста система в опухоли человека?

Полученное моноклональное антитело показало эффективность в отношении опухоли А. в модели *in vivo*. Поэтому исследователи решили изучить эффективность препарата при других опухолях. По данным литературы известно, что мутация рецептора Б. и последующая связь с таким рецептором фактора Б. приводит к прогрессированию заболевания у больных опухолями В и С. Однако, исследователи не смогли найти перевивные опухоли с необходимой мутацией. На этом эксперимент закончился. Правильно ли такое изучение? Ведь антитело могло иметь хорошие результаты у людей с опухолями В и С?

Изучение токсичности в доклинических исследованиях

Несомненно, все основополагающие этапы изучения токсичности новых препаратов в доклинических исследованиях имеют место в эпоху таргетной терапии. Основные изменения касаются вопросов изучения дозы, а именно нужно ли предпринимать попытки достижения летальной дозы у животных и как определить биологически активную дозу для человека в клинических исследованиях I фазы.

Раньше, в эпоху химиопрепаратов, при изучении острой токсичности определялась летальная доза (LD). LD50 - это доза препарата в мг/кг, при которой 50% животных погибало. Летальная доза позволяла установить начальную дозу для клинических исследований I фазы, которая определялась как 1/10 от летальной дозы, если использовались мыши/крысы, или 1/3 - в случае крупных животных (обезьяны, собаки). Далее в исследовании I фазы начальная доза повышалась до максимально переносимой. Это было оправдано, так как чем выше была доза цитостатика, тем больше был эффект.

В случае с таргетными препаратами такой подход является неоправданным, потому что эффект зависит не от «силы удара» по клетке, а от степени ингибирования/блокирования одного из компонентов патогенетического пути. Для этого высокие дозы, как оказалось, не требуются. Значит, в доклинических исследованиях нужно искать биологическую, а не летальную дозу препарата. Определить биологическую дозу можно несколькими путями. Например, по степени блокирования рецептора (нарушение процессов фосфорилирования) или ингибирования внутриклеточной киназы. В эксперименте определяется оптимальная доза, которой достаточно для полного блокирования/ингибирования.

Другой путь - эмпирическое определение биологической дозы. Наше моноклональное антитело из примера 2 изучалось для подавления роста опухоли А. в дозах 1, 10 и 100 мг/кг. Результаты исследования показали, что антитело в дозе 10 мг/кг статистически значимо лучше угнетает рост опухоли по сравнению с дозой 1 мг/кг, но достоверных отличий в эффективности между дозами 10 и 100 мг/кг не выявлено. За основу принимается доза 10 мг/кг, которая затем оценивается в доклинических исследованиях токсичности (возможно, с некоторым повышением порога). При отсутствии токсичности доза 10 мг/кг рекомендуется как начальная биологическая доза для клинических исследований. Существуют и другие подходы в оценке биологической дозы.

Заключение

На мой взгляд, оценка эффективности таргетных препаратов в доклинических исследованиях должна быть основана на изучении, прежде всего, целенаправленного действия препарата против патогенетически значимой мишени, т.е. разработчики обязаны представить неоспоримые свидетельства того, что препарат связывает (блокирует, ингибирует, делает неактивной) данную мишень. Самостоятельное влияние изучаемого патогенетического механизма на исходы болезни должно быть доказано несколькими независимыми группами ученых в клинических и трансляционных исследованиях с использованием надежных статистических инструментов, в том числе регрессионного анализа. Угнетения клеточного роста *in vitro*, роста опухоли *in vivo* могут не рассматриваться, как основополагающие конечные точки, необходимые для последующего разрешения регуляторных органов на проведение клинических исследований. При этом требуется продолжать поиск унифицированных моделей и доказательных исследований эффективности *in vitro* и *in vivo*. Изучение токсичности препаратов в доклинике остается важным шагом для получения разрешения на клинические исследования. Оценка биологически активной дозы таргетных препаратов во многих случаях является более целесообразной, чем летальной дозы. В случае выбора стратегии с использованием биологически активной дозы исследователи ограждают пациентов от необходимости достижения максимально переносимых доз и доз, сопровождающихся высоким риском развития серьезных побочных реакций.

В Чеченской Республике состоялся Научный симпозиум Общества онкологов-химиотерапевтов

«Достижения в лекарственном лечении некоторых злокачественных новообразований»

1 июля в актовом зале Республиканского онкологического диспансера в Грозном состоялся научный симпозиум для онкологов. Лекции были посвящены лечению рака легкого, колоректального рака, опухолей молочной железы и женской половой системы.

Чеченская республика - один из первых регионов, где было организовано представительство Общества онкологов-химиотерапевтов. Руководителем отделения стал заведующий отделением химиотерапии Республиканского онкологического диспансера, д-р Хамидов Мурат Мовлдыевич.

«Подобные мероприятия - хороший повод не только обменяться научной информацией, но и создать единое сообщество, поддержать коллег, узнать какие существуют проблемы в работе и как можно помочь в их решении на уровне сообщества. Думается, что это хорошее начало для сотрудничества», - отметил председатель симпозиума, профессор Тюляндин С.А.

Поприветствовать гостей в онкодиспансер приехал министр здравоохранения Чеченской Республики, г-н Шахид Ахмадов. Он отметил важность таких мероприятий для молодых специалистов, которым предстоит работать в созданном по инициативе Главы ЧР Рамзана Кадырова комплексе Республиканского онкологического диспансера (РОД). На сегодняшний день на учете в РОД состоят более 3000 человек. Из-за отсутствия квалифицированной помощи многим из них приходилось выезжать на лечение за пределы республики. Но теперь нет необходимости выезжать куда-то. В онкодиспансере функционируют амбулаторно-поликлиническая часть и блок химиотерапии.

По словам министра, в этом году планируется ввести в строй и хирургический корпус, в котором будет современное медицинское оборудование и новейшие методики оперирования. Основной контингент медицинских работников в сфере онкологии в республике - молодые врачи. Повышению уровня их квалификации Министерством здравоохранения ЧР уделяется особое внимание.

Для этого, по словам присутствовавшего на мероприятии директора Департамента лечебно-профилактической помощи населению МЗ Чеченской Республики, г-на Лом-Али Джунаидова, Минздрав направляет молодых специалистов на последипломное образование, на усовершенствование, а также проводятся выездные циклы специалистов из центральных НИИ по онкологии в республике.

Общество продолжает проводить мероприятия. Председатели региональных отделений и члены общества могут инициировать проведение мероприятия в своей клинике, городе, регионе. Для этого достаточно подать заявку в электронном виде через веб-сайт общества www.rosoncoweb.ru или связаться с главным офисом по телефону (499) 245 50 78.

ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА АРТАМОНОВА,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения отделения изучения новых противоопухолевых лекарств
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

ПРОБЛЕМА КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ
в таргетной терапии злокачественных опухолей

На примере клинических исследований панитумумаба

Большинство достижений терапии солидных опухолей последних двух десятилетий связано с появлением таргетных агентов – препаратов, имеющих конкретную мишень в злокачественной клетке. Тем не менее, все известные на сегодняшний день мишени в той или иной степени представлены на нормальных клетках организма хозяина, и, следовательно, могут повреждаться в процессе лечения. В целом таргетная терапия имеет значительно более благоприятный профиль безопасности по сравнению с традиционными цитостатиками, однако использование новых препаратов оказалось сопряжено с появлением новых типов побочных эффектов. Эти эффекты связаны как с особенностями строения самого препарата (например, моноклональные антитела), так и с мишенями, которые ими блокируются.

Моноклональные антитела (МКА) к различным опухолеассоциированным антигенам широко используются в терапии злокачественных новообразований. Первые МКА, полученные с помощью гибридомной технологии, были полностью мышиными и вызывали у человека выраженный иммунный ответ (выработку человеческих анти-мышиных антител), что значительно снижало их эффективность и безопасность (тяжелые инфузионные реакции). Химерные МКА (цетуксимаб, ритуксимаб) содержат 34% мышиного протеина и также способны вызывать выработку нейтрализующих антител. Частота инфузионных реакций при их применении достигает 20 – 50% (включая 5-10% реакций 3-4 степени), а использование премедикации перед введением обязательно. Гуманизированные МКА (бевацизумаб, трастузумаб) лишь на 5-10% состоят из мышиного белка, имеют низкий потенциал иммуногенности и рутинно не требуют премедикации (частота инфузионных реакций 3-4 ст. не превышает 1%). Единственным одобренным для клинического применения полностью человеческим антителом, полученным с помощью технологии трансгенных мышей, является панитумумаб.

Другая группа побочных эффектов связана с физиологическими функциями, которые выполняют блокируемые препаратами мишени. Исследования в области биологии опухолевых клеток показали, что их пролиферация частично опосредована мембранными рецепторами и факторами роста, обнаруженными в организме. ErbB или HER представляет собой семейство трансмембранных тирозинкиназных эпидермальных рецепторов и включает рецептор эпидермального фактора роста EGFR (HER1 или erbB1), HER-2/neu (erbB2), HER3 (erbB3) и HER4 (erbB4). Каждый рецептор состоит из трех частей или доменов: экстрацеллюлярного, который связывается с лигандом (фактором роста); трансмембранного (отвечает за промежуточную передачу сигнала) и внутриклеточного (тирозинкиназного) домена.

Экспрессия EGFR, представляющего собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 170 kD, с высокой частотой определяется на опухолевых клетках при раке толстой кишки, немелкоклеточном раке легкого, раке головы и шеи и др. В роли лигандов EGFR наиболее часто выступают ростовые факторы EGF и TGF-α, а также амфирегулин, эпирегулин, HB-EGF и β-целлюлин. Они взаимодействуют с рецептором, вызывая его димеризацию, активацию тирозинкиназы во внутриклеточном домене с последующим аутофосфорилированием рецептора и инициацией каскадов сигнальной трансдукции, участвующих в процессе пролиферации и опухолевой прогрессии (активация инвазии, метастазирования, включение антиапоптотических механизмов). Кроме того, TGF-a и EGF могут индуцировать процессы опухолевого ангиогенеза, рисунок 1 [1, 2].

Существует две группы препаратов, блокирующих EGFR-сигнальный путь: моноклональные антитела (МКА) панитумумаб и цетуксимаб, которые связываются с экстрацеллюлярным доменом рецептора и «занимают» место лиганда, и малые молекулы – ингибиторы тирозинкиназы (гефитиниб, эрлотиниб), блокирующие процесс фосфорилирования в тирозинкиназном домене (рисунок 2).

Панитумумаб (Вектибикс) является на сегодняшний день единственным одобренным для клинического применения полностью человеческим моноклональным антителом, полученным с помощью технологии создания трансгенных мышей [3] и зарегистрированным для течения метастатического колоректального рака. Препарат представляет собой МКА к экстрацеллюлярному домену EGFR и обладает высокой специфичностью, превосходя естественные лиганды рецептора (EGF, TGFα и др.) по уровню аффинности. Благодаря этому панитумумаб конкурентно связывается с EGFR, блокирует аутофосфорилирование внутриклеточной тимидинкиназы и, как следствие, лиганд-опосредованную активацию сигнального каскада, что способствует снижению пролиферации и выживаемости раковых клеток, а также уменьшает ангиогенез, метастазирование и может приводить к прекращению опухолевого роста.

I. Эффективность панитумумаба (Вектибикс) по данным клинических исследований.

В ходе II фазы клинических испытаний панитумумаб продемонстрировал обнадеживающую эффективность у интенсивно-предлеченных больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), после чего был проведен целый ряд рандомизированных исследований III фазы. Необходимо отметить, что в первые клинические исследования всех антител к EGFR пациенты включались

Рисунок 1.
EGFR-сигнальный путь.

Рисунок 2.
Механизм действия МКА и ингибиторов тирозинкиназ.

после постановки ИГХ-реакции и определения его экспрессии. Позднее было доказано, что эффективность панитумумаба (и цетуксимаба) НЕ ЗАВИСИТ от экспрессии EGFR, и в настоящее время для назначения препаратов ИГХ-исследование не требуется.

Значение K-RAS

Мутации гена K-RAS в 12-13 кодонах определяются примерно в 40% случаев метастатического рака толстой кишки [4]. При наличии такой мутации K-RAS-протеин (p21 ras) активен независимо от EGFR [5] и блокада EGFR с помощью МКА (панитумумаб или цетуксимаб) не приводит к блокаде нижележащих сигнальных путей (рисунок 3).

Клинические исследования подтвердили значение мутации гена K-RAS как предиктора резистентности к панитумумабу и цетуксимабу, и препараты должны использоваться только у больных без мутации KRAS в опухоли (т.н. «дикий» тип по результатам молекулярно-генетического анализа).

I.1. В первой линии терапии метастатического КРР (панитумумаб с оксалиплатинсодержащим режимом, исследование PRIME) добавление панитумумаба к химиотерапии по схеме FOLFOX4 достоверно увеличивало выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных без мутации KRAS. Медиана ВБП составила 9,6 мес. (95% ДИ 9,2 – 11,1 мес.) в группе панитумумаба vs 8,0 мес. (95% ДИ 7,5 – 9,3 мес.) в группе плацебо/FOLFOX4, снижение относительного риска прогрессирования и смерти достигло 20% (HR = 0.80 [95% CI: 0.66–0.97], P= 0.02), абсолютная прибавка в общей выживаемости – 4,2 мес. (p=0,072) [6].

I.2. Во второй линия лечения (панитумумаб с иринотеканосодержащим режимом, исследование AMG-181) комбинацию FOLFIRI/панитумумаб сравнили с FOLFIRI/плацебо при раннем (до 6 мес.) прогрессировании после фторпиримидинов и оксалиплатина [7]. Показано, что панитумумаб достоверно увеличивает ВБП у больных метастатическим раком толстой кишки с «диким» типом KRAS (медианы ВБП 5,9 мес. [95% ДИ 5,5 – 6,7 мес.] vs 3,9 мес. [95% ДИ 3,7 – 5,3 мес.]), обеспечивая снижение относительного риска прогрессирования и смерти на 27% (HR = 0.73 [95% CI: 0.59–0.9], p= 0.004). В группе панитумумаба при отсутствии мутации KRAS отмечено абсолютное увеличение общей выживаемости (ОВ) на 2 мес.

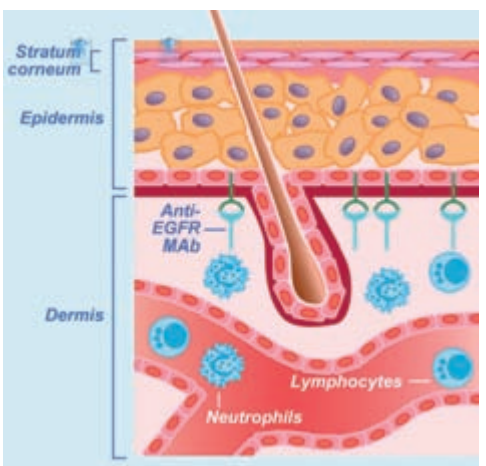
I. 3. Третья-четвертая линии лечения: панитумумаб в монорежиме. В крупном рандомизированном исследовании III фазы сравнили Панитумумаб (n=231) и наилучшую поддерживающую терапию (BSC, n=232) у пациентов с мКРР, прогрессирующим после применения фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана (то есть в 3-4 линии). В группе панитумумаба отмечено достоверное увеличение ВБП [8], относительное снижение риска прогрессирования или смерти достигло 46% (HR = 0.54, p<0.0001), медиана ВБП в подгруппе с диким типом KRAS увеличилась до 12,3 мес. по сравнению с 7,3 мес. для наилучшей поддерживающей терапии. Эффективность панитумумаба у больных с диким типом KRAS составила 17% частичных регрессий, стабилизации зарегистрированы еще в 34% случаев, контроль роста опухоли – 51% [9]. Кроме того, 75% пациентов, у которых на фоне BSC наблюдалось прогрессирование заболевания, начали затем получать Панитумумаб в рамках перекрестного исследования. У больных без мутации KRAS (N=91) позднее назначение Панитумумаба оказалось эффективным в 22% случаев (1% полных и 21% частичных регрессий), еще у 38% пациентов зарегистрирована стабилизация. Таким образом, контроль роста опухоли при монотерапии панитумумабом после прогрессирования на фторпиримидинах, оксалиплатине и иринотекане составил 60% [10].

II. Токсические эффекты в отношении кожи/наружных покровов по данным клинических исследований панитумумаба (Вектибикс)

Специфическим побочным эффектом ингибиторов EGFR является кожная токсичность, причем при использовании МКА частота ее выше и достигает 90% по сравнению с малыми молекулами – ингибиторами тирозинкиназ (около 60%) [11, 12]. Патогенез развития кожной токсичности продолжает изучаться. Показано, что EGFR высоко экспрессирован на нормальных клетках эпидермиса и фолликулярных кератиноцитах, а также эпителии сальных и эккриновых желез, антиген-презентирующих дендритных клетках и различных клетках соединительной ткани. EGFR играет важную роль в нормальном развитии и физиологии клеток эпидермиса и верхних слоев волосяного фолликула, а его ингибирование приводит к подавлению роста и преждевременному созреванию базальных кератиноцитов, лейкоцитарной инфильтрации, апоптозу и гибели клеток и сопровождается уменьшением толщины эпидермиса [12, 13, 14, 15], рисунок 4.

В ходе проведения I фазы клинических испытаний панитумумаба максимально переносимая доза препарата не была достигнута, при этом, как и для других блокаторов EGFR, наиболее значимым побочным эффектом являлась кожная сыпь. При увеличении дозы препарата более 2,5 мг/кг/нед. частота и степень выраженности сыпи больше не возрастала, что позволило сделать вывод о эффективности блокады EGFR [16]. Кроме того, с увеличением дозы панитумумаба его клиренс снижался, и при дозе более 2,5 мг/кг/нед. приближался к клиренсу эндогенного IgG , что также свидетельствовало о сатурации EGFR. *Т. о., возникновение и степень выраженности кожной сыпи является своеобразным фармакодинамическим маркером адекватности применяемой дозы и эффективности блокады EGFR.* Это может объяснять полученные позднее данные о связи кожной сыпи с эффективностью анти-EGFR-терапии.

Рис. 4. Патогенез кожной токсичности при использовании анти-EGFR МКА [18].



Аналогичные дозо-зависимые побочные эффекты отмечаются у всех ингибиторов EGFR (HER1/ ErbB1), включая ErbB1-специфичные МКА цетуксимаб (Эрбитукс®) и панитумумаб (Вектибикс®), ErbB1-специфичные ингибиторы тирозинкиназы гефитиниб (Иресса®) и эрлотиниб (Тацева®), а также ErbB1/ErbB2 ингибитор Лапатиниб (Тукерб®) и ErbB1/ErbB2 + VEGFR ингибитор вандетаниб (Зактима®). Не отмечено подобного эффекта у ингибитора ErbB2 трастузумаба (Герцептин®).

Описывают несколько групп дерматологических реакций, связанных с ингибированием EGFR [17, 18].

Со стороны кожи:
- угревидная сыпь;
- сухость кожи, трещины, экзема;
- кожный зуд;
- гиперпигментация.

Со стороны слизистых оболочек: сухость во рту и мукозит.

Со стороны ногтей: паронихии.

Со стороны волос: трихомегалия и гипертрихоз.

По данным Mitchell EP et al. [2007], объединившим три исследования II фазы, кожная токсичность любой степени регистрировалась у 100% пациентов, получавших панитумумаб, и наиболее часто включала эритему (100%), угревую сыпь (95%), сухость кожи (79%), паронихии (58%) и гиперпигментацию (37%). Частота токсических явлений со стороны кожи и наруж-

Рисунок 3. Роль мутации K-RAS.

Таблица 1
Токсические явления панитумумаба со стороны кожи/наружных покровов.

	Панитумумаб + BSC (n = 229)		Только BSC (n = 234)	
Нежелательное явление	Все степени	Ст. 3-4	Все степени	Ст. 3-4
Все токсические эффекты со стороны кожи/наружных покровов	90%	16%	9%	0%
Кожа	90%	14%	6%	0%
Эритема	65%	5%	1%	0%
Акнеформный дерматит	57%	7%	1%	0%
Шелушение кожи	25%	2%	0%	0%
Сыпь	22%	1%	1%	0%
Растрескивание кожи	20%	1%	<1%	0%
Сухость кожи	10%	0%	0%	0%
Акне	13%	1%	0%	0%
Ногти				
Паронихия	25%	2%	0%	0%
Другая патология ногтей	9%	0%	0%	0%
Волосы	9%	0%	1%	0%
Рост ресниц	6%	0%	0%	0%
Глаза	15%	<1%	2%	0%

ных покровов, зарегистрированная в рандомизированном исследовании III фазы по сравнению панитумумаба и наилучшей поддерживающей терапии, представлена в таблице 1 [18]. Схожие данные были получены и в других исследованиях III фазы.

Таким образом, нежелательные явления со стороны наружных покровов регистрировались у большинства больных, получавших панитумумаб, однако реакции 3-4 степени отмечались только у 16% пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами со стороны наружных покровов при назначении панитумумаба являются: угревая сыпь, ксероз (сухость кожи), паронихии и изменения волос, причем степень их выраженности в процессе проведения терапии меняется (рисунок 4).

Акнеформный дерматит и угревая сыпь

Как правило, этот вид токсичности развивается в первые недели от начала терапии, нередко сразу же после первой дозы препарата (см. рисунок 4) и часто служит необоснованной причиной отсрочки очередного введения или полного отказа от лечения. Международный междисциплинарный консенсус, рассматривавший вопросы анти-EGFR-ассоциированной кожной токсичности, рекомендует различать три степени выраженности нежелательных явлений со стороны кожных покровов: легкую, умеренную и тяжелую [19], таблица 2. По критериям NCI-CTC выделяют 4 степени (включена еще очень тяжелая – 4-я степень – отслаивающийся или язвенный дерматит). Согласно принятому алгоритму, при 1-2 степени кожной токсичности анти-EGFR-терапия продолжается в соответствии со стандартным режимом, причем в дальнейшем выраженность угревой сыпи, как правило, уменьшается. В случае первого эпизода нежелательных явлений 3 степени (а это поражение более 50% поверхности тела) лечение прерывается и возобновляется с уменьшением токсичности до 1-2 степени без редукции дозы препарата. При возникновении второго эпизода кожной токсичности 3 степени лечение вновь приостанавливается, последующая доза препарата редуцируется на 50% (таблица 2).

В качестве местного лечения может быть рекомендовано:

- применение препаратов против обыкновенных или розовых угрей: бензоилпероксид гель или крем (Базирон), местные антибиотики (эритромицин, клиндамицин, гентамицин гель, крем или лосьон), метронидазол гель или крем, обработка груди/спины салициловой кислотой в спиртовом лосьоне;
- мазь с карбамидом (мочевиной), например, Кератолан, также эти мази могут изготавливаться в аптеках по заказу;
- местные кортикостероиды (гидрокортизон, триамцинолон и др.), как правило, кратковременно, для борьбы с кожным зудом, при длительном применении могут усилить сухость кожи.

Интенсивное местное лечение может подсушивать кожу, и необходимо тщательно наблюдать за пациентом, чтобы не утяжелять ксероз. Если угревая сыпь бледнеет, целесообразно перейти на увлажняющие кремы вместо спиртового лосьона. Применение ретиноидов при связанной с анти-EGFR-терапией угревой сыпи не рекомендовано из-за возможного влияния на активность EGFR-ингибиторов, а также из-за схожего токсического профиля (потенциальный риск развития суперинфекции St aureus, ксероз, паронихии, фотосенсибилизация).

Системное лечение:

- антибиотики (как правило, применяются пероральные тетрациклины: доксициклин 100мг х 1-2 раза в сутки, миноциклин 100мг х 1 раз в сутки длительно, при развитии токсичности 3 ст. доза антибиотика на короткое время повышается; реже используются цефалексин 250–500 мг 4 раза в сутки или эритромицин 250-500 мг х 4 раза в сутки);
- антигистаминные препараты – для снятия кожного зуда;
- анальгетики – при 3-4 степени токсичности, например, прегабалин (Лирика);
- системные кортикостероиды – редко при 3, как правило, при 4 степени (могут вызывать появление стероидных угрей).

Кроме того, для снижения проявлений кожной токсичности кроме местного и системного применения кортикостероидов и антибактериальных препаратов рекомендованы кремы, содержащий витамин К1 [20, 21]. Быстрому подавлению воспалительного процесса могут способствовать солевые компрессы (15 минут, 2-3 раза в день), симптоматическим эффектом обладают кремы с ментолом. При подтверждении суперинфекции *S. aureus* немедленно должна быть назначена терапия цефуроксимом или флуклоксациллином.

Чрезвычайно важно предупредить больного о простых мерах профилактики: избегать травм, солнечных лучей, сурового мыла и чистящих средств, по возможности исключить макияж, использовать мягкие моющие средства и увлажнители. Необходимо также отметить, что динамика проявлений сыпи зависят от лекарственного препарата и его дозы, однако отмечается существенная вариабельность между пациентами. После прекращения терапии сыпь исчезает, и это может происходить в течение месяца.

При выраженном кожном зуде и сухости кожи необходимо ограничить водные процедуры (принимать не более одного короткого теплого душа в день), исключить мыло, использовать смягчающие средства.

Основную роль в *предотвращении паронихий* (появляются у 12-40% пациентов после 4-8 недель терапии) также играют простые меры профилактики: больные должны быть предупреждены о необходимости избегать травм кутикулы, исключить обрезной маникюр и искусственные ногти, носить свободную удобную обувь, избегать раздражителей и химических веществ, не парить ноги и руки в воде, пользоваться хлопчатобумажными перчатками и увлажняющими кремами и антисептическими растворами. Целесообразно применять подсушивающие пасты, содержащие антисептики (например, хлоргексидин), противогрибковые препараты (например, нистатин) и/или местные кортикостероиды; в случае пиогенной гранулемы – нитрат серебра.

При паронихии 2 степени (отек ногтевого валика или эритема с болью; ассоциируется с расслоением и отслойкой ногтевой пластины; ограничение активности при оценке способности к самообслуживанию) показано проведение местной терапии, кроме того может быть рекомендовано назначение пероральных лекарственных препаратов (антибиотики и противогрибковые препараты). При паронихии 3 степени показано хирургическое вмешательство или назначение в/в антибиотиков.

В исследовании STEPP [22] оценили возможность ***профилактики кожной токсичности в процессе проведение терапии панитумумабом***. Из 95 включенных пациентов 48 были рандомизированы в группу профилактической терапии и 47 в группу контроля (лечение начинали только при появлении побочных эффектов).

Профилактическая терапия стартовала накануне первого введения панитумумаба, продолжалась в течение 6 нед. и заключалась в ежедневном применении увлажняющего крема утром (лицо, шея, грудь, спина, руки, ноги), солнцезащитного крема на открытые участки перед выходом на улицу, 1% гидрокортизонового крема перед сном (лицо, шея, грудь, спина, руки, ноги), доксициклина по 100 мг х 2 раза в день внутрь. Кожная токсичность 2 и более степени была зарегистрирована у 29% больных профилактической и у 62% больных контрольной группы (соотношение случаев 0,3; 95% ДИ 0,1-0,6).

Очередное введение препарата пропускалось при появлении сыпи 3 степени, которая реже регистрировалась в основной группе, чем в контрольной (6% и 21% соответственно). Снижение проявлений кожной токсичности привело к увеличению количества введений панитумумаба в профилактической группе (155 за весь период наблюдения) по сравнению с контрольной (141 введение). Более полное выполнение плана лечения, возможно, сказалось на результатах: медиана ВБП в профилактической группе была несколько больше и составила 4,4 мес. по сравнению с 4,1 мес. в контрольной группе, нейтропения 3-4 степени также реже регистрировалась в группе профилактики по сравнению с контролем (8% и 26%), как и диарея 3-4 степени (15% и 32%). Отмечено более выраженное снижение качества жизни пациентов в группе контроля.

II. Связь токсических эффектов в отношении кожи/наружных покровов с эффективностью анти-EGFR-терапии.

Практически во всех клинических исследованиях ингибиторов EGFR была показана достоверная взаимосвязь между кожной сыпью, степенью

Рис. 4. Нежелательные явления со стороны наружных покровов в зависимости от времени анти-EGFR-терапии.

Таблица 2
Алгоритм действий при возникновении угреподобной сыпи

Угреподобная сыпь			
Степень	1 (легкая)	2 (умеренная)	3 (тяжелая)
Определение	макулярная или папулярная сыпь или эритема без связанных симптомов	макулярная или папулярная сыпь или эритема с зудом или другими связанными симптомами; или местное шелушение или другая патология, занимающая <50% площади поверхности тела	симптомная генерализованная эритродермальная, макулярная, папулярная или везикулярная сыпь или шелушение >50% поверхности тела
Отложить панитумумаб	Нет	Нет	Да*
Местное лечение	На усмотрение	Да	Да
Системное лечение	На усмотрение	Да	Да

* Отложить, пока не снизиться до степени 2 и меньше

ее выраженности и эффективностью терапии [23, 24]. Возникновение сыпи > 2 степени в течение первых 28 дней лечения цетуксимабом коррелировало с двухкратным увеличением медианы ОВ (HR 0.58, 95% CI: 0.38-0.87; p=0.002) [25]. Аналогичные данные получены в отношении панитумумаба. В рандомизированном исследовании III фазы по сравнению панитумумаба с наилучшей поддерживающей терапией был проведен эсплоративный анализ общей выживаемости в зависимости от тяжести кожных токсических эффектов. Показано, что показатели ОВ были достоверно выше при 2-4 степени токсичности в сравнении с первой: медианы ОВ 7.9 мес. и 5.9 мес. соответственно, HR=0.68, p=0.03, рисунок 5 [8]. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни составила 10 нед. при 2-4 степени и 8 нед. при первой (HR=0.66, p=0.01), контроль симптомов основного заболевания также был лучше в подгруппе со второй и более степенью тяжести кожных проявлений [26].

Berlin J et al. [2007] проанализировали данные 5 клинических исследований панитумумаба (четыре – II фазы и одно – III фазы), включавших 612 больных [27]. Показано, что степень выраженности кожной сыпи коррелировала с увеличением эффективности, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования болезни (таблица 3). Как мы уже указывали ранее, объяснением этого феномена могут служить данные по фармакокинетике, согласно которым угревая сыпь служит своеобразным маркером эффективности блокады EGFR у конкретного больного.

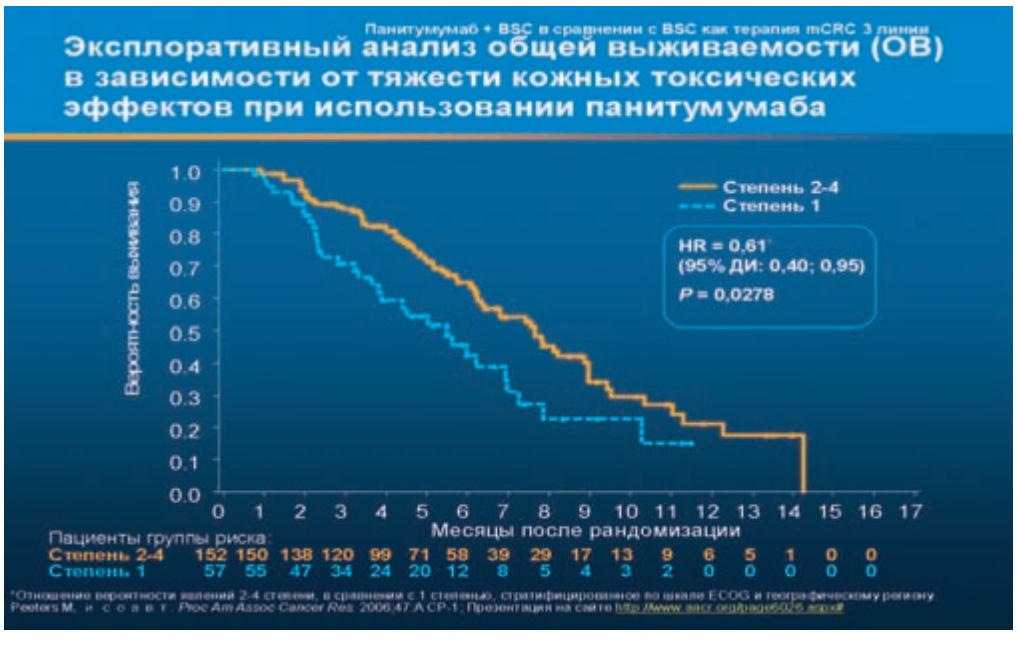
Обсужденные в предыдущих публикациях данные анализировались вне зависимости от мутации KRAS. На ASCO 2010 [28] представлено сообщение об эффективности первой линии терапии комбинацией FOLFOX4+панитумумаб в сравнении с одной химиотерапией FOLFOX4 в зависимости от кожной токсичности (дополнительный анализ данных исследования PRIME, ранее показавшего достоверный выигрыш от добавления панитумумаба у больных без мутации KRAS). Любая степень кожной токсичности при применении панитумумаба зарегистрирована у 97% пациентов с «диким» типом KRAS и у 95% с мутацией. В 50% случаев сыпь достигла максимума к 28 дню терапии. В подгруппе больных без мутации, получавших панитумумаб (n=305) выживаемость без прогрессирования болезни была достоверно выше при наличии > 2 ст. кожной токсичности по сравнению с 1 ст. (медиана ВБП 10,8 мес. vs 6,0 мес., HR=0.63, p=0.019). Аналогичные данные получены в отношении общей выживаемости, которая при наличии 2 и более степени кожной токсичности была в 2,5 раза выше, чем при 1 ст. (медиана ОВ 28.3 мес. vs 11.5 мес., HR=0.47, p=0.0002). Неожиданно, что у больных с мутацией KRAS (n=203), которые в целом не имеют выигрыша от применения анти-EGFR антител, возникновение сыпи >2 степени также коррелировало с достоверным увеличением как ВБП (медианы 7.6 мес. vs 5.7 мес., HR= 0.65, p=0.022) так и ОВ (медианы 16.9 мес. vs 10.1 мес., HR= 0.60, p=0.009). Возможно, определенную роль играл тип самой мутации, так как недавно было показано, что пациенты с мутацией KRAS G13D могут иметь выигрыш от анти-EGFR-терапии [29]. В любом случае, эти факты нуждаются в дополнительном анализе и обсуждении.

Таким образом, использование ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER1/EGFR1), таких как панитумумаб, цетуксимаб, гефитиниб или эрлотиниб, достаточно часто сопровождается развитием целого спектра специфических кожных побочных реакций. Несмотря на то, что эти реакции очень редко угрожают жизни, они могут вызывать серьезные психологические и эмоциональные расстройства у пациентов. В результате практические онкологи прерывают противоопухолевую терапию и лишают больного потенциального шанса на клинический выигрыш. Показано, что кожная токсичность 2 и более степени ассоциирована с увеличением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных и может служить предиктивным фармакодинамическим маркером эффективности анти-EGFR-терапии. Профилактика, а также своевременное и адекватное симптоматическое лечение могут значительно уменьшить нежелательные явления со стороны кожных покровов и сделать терапию для пациентов более комфортной.

Таблица 3
Связь кожной сыпи с эффективностью терапии панитумумабом

	Кожная сыпь		HR	P
	0-1 ст. N=240	2-4 ст. N=372		
Общая эффективность n (%)	8 (3,3%)	47 (12,6%)	4,2	0,0003
ВБП медиана нед.	8.0	13.1	-	-
ОВ медиана мес.	5.4	8.4	0,62	<0,0001

Рисунок 5. Взаимосвязь кожной токсичности с ОВ.



ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

предложит рекомендации ПО ЛЕЧЕНИЮ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Рабочая группа по сопроводительной терапии в онкологии Профессионального Общества онкологов-химиотерапевтов под руководством заведующего отделом гематологии и онкологии подростков и взрослых ФГУ «ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития, профессора **Птушкина Вадима Вадимовича** проводит анализ эффективности средств для профилактики и лечения кожной токсичности при использовании препаратов, блокирующих EGFR. На основании анализа, а также данных других исследований группа разработает Рекомендации по профилактике и лечению кожной токсичности, часто встречаемой при использовании химио- и таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. Pharmacol Ther 1999; 82: 241-250.*
2. *De Jong JS, van Diest PJ et al. Expression of growth factors, growth-inhibiting factors and their receptors in invasive breast cancer: correlation with proliferation and angiogenesis. J Pathol, 1998; 184: 53-57.*
3. *Weiner, LM. Fully Human Therapeutic Monoclonal Antibodies. Immunother 2006; 29 (1): 1-9.*
4. *Jen J, Powell SM, Papadopoulos N, et al. Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. Cancer Res 1994; 54: 5523–6.*
5. *Van Engeland M., Roemen G.M., Brink M. et al. K-ras mutations and RASSF1 a promoter methylation in colorectal cancer. Oncogene, 2002, May, 23; 21(23): 3792-5.*
6. *Douillard JY, Siena S, Cassidy J. Randomized, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. Eur J Cancer 2009;7(3suppl):10LBA.*
7. *Peeters M, Price T, Hotko Y et al. Randomized, phase 3 study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Eur J Cancer 2009;7(3suppl):14LBA.*
8. *Peeters M, Van Cutsem E, Siena S et al. A Phase 3, multicenter, randomized controlled trial of panitumumab plus best supportive care (BSC) vs. BSC alone in patients with metastatic colorectal cancer. Proc Am Assoc Cancer Res 2006; 47: A CP–1, abstr.*
9. *Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26:1626-34.*
10. *Amado RG, Wolf M, Freeman D et al . Analysis of KRAS mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab monotherapy. Eur J Cancer Suppl 2007; 5:8. (Abstr 7LB).*
11. *Elez 2008, Bosch 2008, Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer. 2006; 6: 803-812.*
12. *Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? J Clin Oncol. 2005; 23: 5235-5246.*
13. *Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer. 2006; 6: 803-812.*
14. *Gullick WJ, Hughes CM, Mellon K, Neal DE, Lemoine NR. Immunohistochemical detection of the epidermal growth factor receptor in paraffin-embedded human tissues. J Pathol. 1991; 164: 285-289.*
15. *Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. Eur J Cancer. 2001; 37 (suppl 4): S9-S15.*
16. *Weiner LM et al. Panitumumab pharmacokinetics. Open-label, dose-finding study in advanced solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005; 23: Abstr 3059.*
17. *Mitchell E.P., Rose L., Ramirez M., Jacobs M. Dematological Toxicities with Panitumumab for the Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) from Three Clinical Studies. Annual Meeting Proceedings. Gastrointest Cancers Symp 2007; abstract 449.*
18. *Van Cutsem E, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658-64.*
19. *Eaby B., Culkin A., Lacouture ME. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. Clin J Oncol Nursing 2008; V 12 (N 2), p 283-290.*
20. *Pilon M, . Mailhot M, Comtois A et al. Evaluation of a protocol algorithm for the treatment of epidermal growth factor receptor inhibitors-induced dermatological side effects (EPIDERM Study). ASCO 2008, abstr. 20755.*
21. *Ocvirk J, Rebersek M. Managing cutaneous side effects with K1 vitamine creme reduces cutaneous toxicities induced by cetuximab. ASCO 2008, abstr. 20750.*
22. *Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a Phase II, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of a Pre-Emptive Skin Treatment Regimen on Skin Toxicities and Quality of Life in Patients With Metastatic Colorectal Cancer/ published online ahead of print at www.jco.org on February 8, 2010.*
23. *Elez E, Macarulla T, Tabernero J. Handling side-effects of targeted therapies: safety of targeted therapies in solid timours. Ann Oncol 2008 (Suppl 7: ed book 33rd ESMO congr): vii 146-152.*
24. *Bosch J, Abella L, Viudez A et al. Clinical impact on time to progression (TTP) of acneiform skin lesions in cetuximab-based regimens in colorectal cancer. ASCO 2008, abstr. 15096.*
25. *O'Callaghan CJ, Tu D, Karapetis CS et al. The relationship between the development of rash and clinical and quality of life outcomes in colorectal cancer patients treated with cetuximab in NCIC CTG CO.17. ASCO 2008, abstr 4130.*
26. *Humblet Y, Peeters M, Siena S et al. Association of Skin Toxicity (ST) Severity With Clinical Outcomes and Health-Related Quality of Life (HRQoL) With Panitumumab (Pmab). J Clin Oncol 2007, ASCO 2007 Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Suppl.), abstr. 4038.*
27. *Berlin J, Van Cutsem E, Peeters M. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of five clinical trials. J Clin Oncol, 2007, ASCO 2007, Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Suppl), abstr. 4134.*
28. *Douillard JY, Cassidy J, Jassem J et al. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity (ST). ASCO 2010 (JCO 2010, V 28, N 15S, part 1), p267s (abstr 3528).*
29. *Tejpar S. Influence of KRAS mutation on outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated woth first-line chemotherapy with or without cetuximab. J Clin Oncol 2011, ASCO 2011, Part I, Vol 29, No 15S, abstr 3507.*

Новый устав FDA для оптимизации сообщений о безопасности в клинических исследованиях

В рамках программы, направленной на модернизацию организации клинических исследований, Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA) недавно опубликовало устав, определяющий новую форму сообщений о безопасности в исследованиях, подкрепляющих заявку на регистрацию нового экспериментального лекарственного средства (IND). Это правило, опубликованное в прошлом сентябре и вступившее в действие 28 марта 2011 года, является одной из мер, принимаемых FDA для повышения уровня защиты человека в качестве субъекта клинических исследований и оптимизации хода клинических исследований за счет упрощения регуляторных процедур.

Контроль за безопасностью пациента в клинических исследованиях является критическим компонентом процесса разработки лекарственного препарата. Это динамический процесс, направленный на защиту добровольно участвующих в исследованиях лиц от предотвратимого вреда. Он зависит от исследователей, выполняющих мониторинг, достоверных сведений, предоставляемых спонсорами исследований, а также своевременного сообщения данных о новых серьезных нежелательных явлениях в FDA, всем исследователям и этическим комитетам (ЭК). Несмотря на важность окончательного анализа безопасности, результаты которого входят в состав заявки на регистрацию препарата, не меньшее значение имеет текущий анализ безопасности в рамках проходящего клинического исследования и своевременное сообщение о серьезных нежелательных явлениях. Сведения о безопасности препарата из текущего исследования могут повлиять на ход не только этого, но и всех исследований, связанных с данным препаратом. Если препарат уже выпущен на рынок, то новые данные по безопасности могут изменить его применение в практике. Отчеты о безопасности в рамках продолжающихся клинических исследований должны быть значимыми, релевантными и пригодными для своевременного анализа.

Новый устав определяет обязательства исследователей и спонсоров в отношении сообщения и анализа серьезных нежелательных явлениях, которые можно связать с назначением лекарственного препарата. Предыдущие требования FDA по безопасности не содержали точных критериев, по которым можно было то или иное явление классифицировать, как подлежащее сообщению (т.е. побочное действие, связанное с препаратом). Поэтому спонсоры в кратчайшие сроки (обычно в течение 15 дней) старались сообщить в FDA и исследователям о как можно большем количестве серьезных нежелательных явлений, и неважно, связаны они были с препаратом или нет. Эти нежелательные явления с высокой частотой встречались в исследуемой популяции и были просто симптомом болезни, независимо от проводимой лекарственной терапии. Например, исследователь может докладывать единичные случаи инфаркта миокарда или инсульта в исследовании, включающем популяцию пожилых пациентов. В этих условиях невозможно определить наличие причинно-следственной связи события с исследуемым препаратом. Большое число таких не подлежащих интерпретации единичных индивидуальных отчетов может отвлечь клинических исследователей, FDA и ЭК от распознавания истинных проблем, связанных с безопасностью лекарственного препарата.

В соответствие с новыми требованиями к отчетности, спонсоры исследования должны продолжать своевременно докладывать FDA и исследователям о серьезных реакциях, наступающих в рамках клинических исследований в течение 15 дней. Однако новый устав включил руководство по необходимости оценки причинно-следственной связи для определения возможной связи нежелательного явления с лекарственным препаратом. К серьезным непредвиденным подозрительным нежелательным реакциям относятся явления, ранее не наблюдавшиеся на фоне применения лекарственного препарата и вероятно связанные с его применением. Спонсор должен сообщить о таком явлении в течение 15 дней, если оно имеет серьезный характер, и в течение 7 дней, если оно привело к летальному исходу. В отличие от инфаркта миокарда у пожилых участников исследований, этому критерию может соответствовать единичный эпизод синдрома Стивенса-Джонсона (ССД), который не только является непредвиденным и серьезным нежелательным явлением, но и характеризуется убедительной связью с лекарственным воздействием. Сообщение о ССД будет служить четким указанием об угрозе безопасности исследуемого препарата и может значимо повлиять на мониторинг и лечение пациентов.

С целью дополнительного повышения уровня защиты пациентов в новом уставе указано, что спонсор должен проводить анализ группы событий, не подлежащих интерпретации как единичные случаи, и сообщать о них только при выявленном дисбалансе между группой активного лечения и контрольной группой, что предполагает связь нежелательного явления с лекарственным препаратом. Одно из положений устава гласит: «спонсоры не должны сообщать о явлениях, которые соответствуют точкам эффективности исследования (например, смерть от самой болезни или появление симптомов в результате прогрессирования болезни), если только эти случаи не являются казуистическими. Информация по этим нежелательным явлениям должна быть собрана и проанализирована в соответствие с протоколом исследования, обычно независимым комитетом по мониторингу данных.

В соответствие с новым уставом исследователи должны будут сообщать о всех серьезных нежелательных явлениях спонсору, независимо от установленной связи с лекарственным препаратом. Ранее исследователи выносили свою оценку и докладывали лишь нежелательные явления с вероятной связью с лекарственным препаратом. Однако оценка связи серьезного нежелательного явления с исследуемым препаратом может быть затруднительна для исследователя при наличии единичного случая; во многих случаях отдельные исследователи не имеют своевременного доступа к полной базе данных по безопасности. Таким образом, оценку причинно-следственной связи нежелательных явлений с исследуемым препаратом проще проводить по объединенным данным спонсору. Новые изменения в этом разделе будут гарантировать спонсору полноту сведений по профилю безопасности исследуемого препарата. Спонсор сможет более тщательно провести текущий анализ в реальном времени. Доступ к полному набору данных играет критическую роль в подтверждении достоверной вероятности причинно-следственной связи нежелательного явления с исследуемым препаратом. Согласно ожиданиям FDA, новый подход будет способствовать снижению искажений докладываемых данных, потенциально маскирующих истинные сигналы значимых нежелательных явлений, что приведет к повышению значимости и релевантности данных, докладываемых FDA, исследователям и ЭК, в отношении безопасности пациентов.

Новый устав будет способствовать повышению качества сообщений о безопасности и улучшит контроль FDA за безопасностью исследуемого препарата.

Для соблюдения этого устава спонсорам необходимо адаптировать систематические подходы к контролю и мониторингу. Опубликованные отчеты и публичные презентации указывают на то, что большое число таких подходов уже активно реализуется или подвергаются разработке. Они должны обеспечить возможность проведения оценки накопленных данных по серьезным нежелательным явлениям из исследований.

Несмотря на то, что в новом уставе особое внимание уделяется серьезным непредвиденным подозрительным нежелательным реакциям, предполагается, что спонсоры в процессе разработки лекарственного препарата будут проводить мониторинг всех нежелательных явлений.

КРИТЕРИИ СООБЩЕНИЯ

о серьезных и непредвиденных нежелательных реакциях в течение 15 дней

1. Нежелательное явление должно быть непредвиденным (не внесенным в брошюру исследователя).
2. Нежелательное явление должно иметь серьезный характер, то есть приводить к летальному исходу, угрозе жизни, госпитализации или повышению времени пребывания в стационаре, стойкой или клинически значимой недееспособности, существенному отклонению жизненных функций, врожденным аномалиям или дефектам рождения.
3. Вероятная связь нежелательной реакции с препаратом должна быть установлена.

«Применение Эверолимуса в клинической практике онколога»

РЕЗУЛЬТАТЫ СОВМЕСТНОГО КОНКУРСА

Общества Онкологов-Химиотерапевтов и компании Новартис

Конкурс проводился среди онкологов, которые использовали в ежедневной практике новый таргетный препарат из группы ингибиторов белка mTOR – эверолимус (Афинитор) или участвовали в клинических исследованиях препарата. Авторы лучших работ, отобранных Оргкомитетом, были награждены поездками на международные и российские онкологические конгрессы, получат бесплатное членство в Обществе онкологов-химиотерапевтов в 2012 году, а также Дипломы победителей. Тезисы работ представлены ниже.

Применение Эверолимуса в качестве шестой линии терапии метастатического рака почки у пациента с первично множественным метахронным злокачественным новообразованием

Кислов Николай Викторович,
Чепоров Сергей Валентинович,
Областная клиническая онкологическая больница, Ярославль, Россия

Клинический случай:

Пациент К. 1952 г.р.

Диагноз: Первично множественное метахронное злокачественное новообразование:

1. Рак гортани T2N0M0, 2 ст. хирургическое лечение в 2002 г.

2. Рак левой почки T1bN0M0, 1 ст. нефрэктомия в 2007 г. Метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, канцероматоз брюшной полости.

В июне 2002 г. по поводу рака гортани 2 ст. была выполнена фронто-латеральная резекция гортани с полимерным эндопротезированием. Гистологическое заключение: «инвазивный плоскоклеточный ороговевающий рак».

В 2007 г. при плановом УЗИ выявлена опухоль левой почки. В мае 2007 г. выполнена нефрэктомия слева. Гистологическое заключение: «умереннодифференцированный светлоклеточный рак». Проведено 6 циклов адьювантной иммунотерапии низкими дозами интерферона альфа по схеме 3 млн. ЕД в день №10 каждые 3 недели.

В январе 2008 г. выявлен рецидив опухоли в ложе удаленной почки. 14.02.2008 г. операция – удаление опухоли забрюшинного пространства, лимфодиссекция аорты и нижней полой вены. Гистологическое заключение: «умереннодифференцированный светлоклеточный рак солидно-папиллярного строения». В марте 2008 г. выявлены метастазы в забрюшинные лимфатические узлы.

1 линия терапии: с апреля по май 2008 г. проведено 2 цикла по схеме интерлейкин-2, 18 мг, капецитабин 56 г. на курс. Динамика – стабилизация с тенденцией к прогрессированию в виде увеличения размеров пораженных лимфатических узлов в пределах 20%.

2 линия терапии: с августа по ноябрь 2008 г. проводилась иммунотерапия с использованием интерлейкина-2. Динамика – стабилизация. Далее с января 2009 г. в связи с отсутствием интерлейкина-2 проводилась иммунотерапия высокими дозами альфа интерферона 27 млн. ЕД в неделю. Терапия прервана в связи с прогрессированием заболевания в виде увеличения размеров и количества метастазов в забрюшинных лимфатических узлах.

3 линия терапии: с марта по октябрь 2009 г. проводилось лечение препаратом сунитиниб по стандартной методике с положительной динамикой, на фоне которой было принято решение о выполнении циторедуктивной операции.

26.10.2009 г. в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена выполнена паллиативная циторедуктивная операция: резекция большого сальника, резекция тонкой кишки, забрюшинная лимфаденэктомия (при ревизии выявлена массивная опухолевая диссеминация брюшной полости в виде множественных метастазов по брыжейке тонкой, толстой кишки, париетальной брюшине размерами до 2 см, асцит, измененные забрюшинные л/узлы размерами до 5 см). Гистологическое заключение: «множественные метастазы почечноклеточного рака, преимущественно папиллярного строения, с очагами некроза, слабым лечебным патоморфозом»

Было принято решение о смене линии лечения.

4 линия терапии: с ноября 2009 г. по май 2010 г. проводилась терапия сорафенибом в дозе 800 мг в сутки. Наилучший ответ – стабилизация. В мае 2010 г. – прогрессирование заболевания.

5 линия терапии: с мая по август 2010 г. проводилось лечение бевацизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели на фоне низких доз интерферона альфа – 3 млн. ЕД 3 раза в неделю. Динамика – прогрессирование.

6 линия терапии: с августа 2010 г. по настоящее время (июль 2011 г.) проводится терапия эверолимусом в дозе 10 мг в сутки.

В течение 11 месяцев наблюдается стабилизация заболевания при относительно удовлетворительном самочувствии. В течение всего периода лечения метастатического рака почки динамика оценивалась каждые 2 месяца при помощи УЗИ и спиральной КТ с использованием критериев RECIST 1.0. При компьютерной томографии в настоящее время визуализируются множественные метастазы в забрюшинном пространстве и единичные в брюшной полости размерами до 3 см.

Пациент активен, статус по шкале ECOG - 2, имеется незначительный болевой синдром, купируемый эпизодическим приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, умеренная общая слабость, обусловленная наличием опухоли и анемии 2 степени.

Таким образом, для данного пациента эверолимус оказался наиболее эффективным таргетным препаратом, что подтверждается довольно значительным периодом без прогрессирования заболевания при применении в качестве шестой линии терапии метастатического рака почки. В настоящее время пациент получает эверолимус за счет средств бюджета Ярославской области.

Работа удостоена Первой Премии. Кислов Н.В. награжден поездкой на Европейский Междисциплинарный Онкологический Конгресс 2011 ESMO, ECCO, ESTRO (23-27 сентября; Стокгольм, Швеция)

Эффективность современной таргетной терапии при первичном метастатическом раке почки

Федорова Нина Григорьевна,
Феденко Марина Геннадьевна
Республиканский онкологический диспансер, Абакан, Республика Хакассия

Клинический случай:

Больной З. 1954 г.р. обратился в Хакасский онкодиспансер 16.02.2010 г.

Диагноз «Рак почки» впервые установлен в процессе обследования по поводу сахарного диабета.

При проведении КТ органов брюшной полости 09.02.2010 г в верхнем полюсе левой почки была выявлена опухоль до 5,1см, в теле подвздошной кости вблизи крестцово-подвздошного сочленения справа участок литической деструкции до 2,6 см (метастаз). Других очагов выявлено не было.

Сопутствующая патология: Сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации; диабетическая ангиоретинопатия, диабетическая полинейропатия нижних конечностей; варикозная болезнь нижних конечностей; Гипертоническая болезнь II ст., риск IV., СН I. Ожирение IV ст.

25.02.2010 произведена паллиативная нефрадреналэктомия слева. Гистологический анализ: светлоклеточный рак, в клетчатке роста опухоли нет.

В послеоперационном периоде с 17.03 по 26.03.2010 проведен 1 курс иммунотерапии - интерфероном-альфа (суммарная доза - 30 млн. ЕД) и начата терапия бисфосфонатами (Зомета).

С 07.05 по 24.06.2010 в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томска проведено обследование, при котором диагноз был подтвержден, уточнена распространенность процесса. При пересмотре гистологического анализа почечноклеточный рак с участками светлоклеточного строения подтвержден. При сцинтиографии костей скелета в дорсальной и вентральной проекциях определены множественные очаги патологической гиперфиксации в правом подвздошно-крестцовом сочленении. При КТ органов грудной клетки и брюшной полости - очагово-инфильтративных изменений не выявлено; метастаз в правую подвздошную кость. При КТ головного мозга и костей черепа выявлены изменения в правой теменной кости, которые могут соответствовать метастатическому поражению.

На базе данного института проведен курс лучевой терапии на очаг в правой подвздошной кости (СОД 40 Гр), на очаги в правой теменной кости (СОД 36 Гр).

С июня 2010 начата таргентная терапия бевацизумабом, продолжена иммунотерапия интерфероном-альфа. С 27.07.10 по 03.12.10 проведены 7 курсов иммунотерапии интерфероном-альфа (30 млн. ЕД каждый курс) и 7 курсов бевацизумаба в разовой дозе по 800 мг; Зомета вводилась по 4 мг в каждые 28 дней.

Несмотря на проводимую терапию и относительно удовлетворительное состояние пациента, при контрольном обследовании выявлено прогрессирование болезни (новые очаги в костях, метастазы в легких и лимфатический узел средостения).

В связи с выявленным прогрессированием проведен курс паллиативной лучевой терапии (СОД 40 Гр) на области наибольших очагов поражения костной ткани.

В качестве последующей линии было решено начать терапию эверолимусом в разовой дозе по 10 мг в сутки, а также продолжить лечение бисфосфонатами (Зомета 4 мг). Лечение продолжается по настоящее время.

Через 4 месяца лечения при контрольном обследовании (КТ) отмечается полный регресс очаговых и инфильтративных изменений в легких, расправление легочной ткани, единичные очаги в костях скелета.

Переносимость терапии удовлетворительная. За период наблюдения не отмечено каких-либо грубых гемато-

логических, гастроэнтерологических и нейросенсорных проявлений токсичности. В дополнительной сопроводительной терапии, кроме гепатотропной терапии, не нуждался.

Больному планируется продолжить прием эверолимуса в прежней дозе, без ограничения срока приема препарата на день описания клинического случая.

Данный случай демонстрирует эффективность новых современных терапевтических подходов к терапии метастатического рака почки.

Работа удостоена Второй Премии.
Федорова Н.Г. награждена поездкой на Европейский Междисциплинарный Онкологический Конгресс 2011 ESMO, ECCO, ESTRO (23-27 сентября; Стокгольм, Швеция)

Комплексное лечение местно-распространенного метастатического рака почки

Усынин Евгений Анатольевич,
Юрмазов Захар Александрович
НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Клинический случай:

Пациент К.Ю.М., 1949 г.р находится под наблюдением НИИ онкологии с 17.03.10 по настоящее время с диагнозом «Рак правой почки T3bN0M1. Опухолевый тромбоз почечной вены. Метастатическое поражение легких, головного мозга с правосторонним гемипарезом, гемигипостезии, моторной афазией. Состояние после оперативного лечения от 7.04.2010 г. Состояние после паллиативной таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ от апреля 2010 г . Прогрессирование от апреля 2011 г. Метастатическое поражение печени. Состояние после терапии эверолимусом. Ремиссия».

Сопутствующая патология: ИБС: Атеросклероз аорты, кардиосклероз. Пароксизмальная форма трепетания предсердий I степени. Язвенная болезнь желудка. Состояние после тромбоэмболии легких от 2003 г.

Из анамнеза: Считает себя больной с весны 2010 г., когда при обследовании по поводу кардиологической патологии диагностирована местно-распространенная форма опухоли правой почки с метастатическим поражением легких.

7.04.2010 выполнена расширенная нефрэктомия, тромбэктомия справа. (гистологическое заключение - почечно-клеточный рак с участками светлоклеточного с обширными некрозами, кровоизлияниями, капсулу почки не прорастает. 4 степень ядерной атипии по Фурману. Граница резекции - без особенностей. Надпочечник с участками кровоизлияний. В лимфатических узлах - гистиоцитоз синусов).

Послеоперационный период протекал спокойно.

19.04.2010 по данным МРТ выявлено метастатическое поражение головного мозга, отек головного мозга преимущественно слева. С апреля 2010 г. начата таргетная терапия сорафенибом в дозе 400 мг 2 раза в день (800 мг в сутки). Через 6 месяцев от начала лечения проведено контрольное обследование в объеме МРТ головного мозга и КТ легких. Отмечена положительная динамика в виде частичной регрессии опухолевых образований, в связи с чем терапия продолжена в прежнем объеме до апреля 2011 г.(12 месяцев).

При КТ легких, печени (май 2011 г.) отмечены признаки прогрессирования заболевания. Дополнительно выявлено метастатическое поражение печени.

С июня 2011 г. получает терапию эверолимусом 10 мг, 1 раз в сутки; отмечена стабилизация процесса на фоне терапии (6 недель). По данным КТ - отмечается стабилизация изменений в печени и легких. Лечение продолжено.

Работа удостоена Третьей Премии.
Усынин Е.А. награжден поездкой на Российский онкологический конгресс (Москва, 15-17 ноября 2011).

Применение Эверолимуса у больной метастатическим раком молочной железы

Хасанова Альфия Ирековна,
Мухаметшина Гузель Зиннуровна
Республиканский клинический онкологический диспансер,
Казань, Татарстан

Клинический случай:

Пациентка И. 1963 г.р. обратилась в РКОД в апреле 2010 года с жалобами на наличие опухолевидного образования в левой молочной железе. Проведен полный спектр обследований. Верифицирован первично-метастатический рак левой молочной железы T4N2M1, метастазы в печень, кости.

Пациентке предложено участие в клиническом исследовании 3 фазы по оценке комбинации эверолимуса с трастузумабом и паклитакселом в качестве терапии I линии у женщин с HER-2 позитивным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы. С июня 2010 начато введение паклитаксела в дозе 80 мг/м² , трастузумаб 2 мг/м² 1,8,15 дни и эверолимус непрерывно по 10 мг ежедневно; 22 день - перерыв.

Токсичность химиотерапии была умеренной: кожная токсичность 2-3 ст, алопеция 2ст, астения 1ст

По данным обследования на 3-м курсе (июль 2010) отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров таргетных очагов на 15%.

На 5-м курсе (сентябрь 2010) зафиксирован частичный ответ таргетных очагов на проводимое лечение.

На 7-м курсе (ноябрь 2010) по данным компьютерной томографии (КТ) зафиксировано исчезновение метастазов в печени (полный ответ), стабилизация метастатических очагов в костях.

На 9-м курсе (январь 2011) проведена оценка таргетных очагов по КТ. По результатам обследования - подтверждение отсутствия очагов в печени.

В марте 2011 появились жалобы на головную боль, головокружение. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Выявлены множественные метастазы в головной мозг. Учитывая прогрессирование заболевания, в марте 2011 пациентка исключена из исследования с рекомендациями проведения лучевой и симптоматической терапии по месту жительства.

03.03.11-5.03.2011 проведен курс лучевой терапии на область головного мозга по паллиативной программе.

Время до прогрессирования составило 10 мес. Наблюдение продолжается.

Работа удостоена Третьей Премии.
Хасанова А.И. награждена поездкой на Российский онкологический конгресс (Москва, 15-17 ноября 2011).

Лечение больного метастатическим раком почки с использованием современных таргетных препаратов

Богоутдинова Анна Владимировна,
Усынин Евгений Анатольевич,
Сапунова Лариса Станиславовна
НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Клинический случай:

Пациент З.В.И. 24.06.1954 г.р., находится под наблюдением НИИ онкологии г. Томск с 06.05.10 г. по настоящее время

Рак левой почки T2N0M1. Метастатическое поражение костей скелета. Состояние после комбинированного лечения от 05.2010 г. Прогрессирование. Состояние после таргетной терапии бевацизумабом. Прогрессирование от 12.2010 г. Состояние после таргетной терапии эверолимусом. Ремиссия.

Анамнез: В феврале 2010 г., случайно выявлена опухоль почки слева. 25.02.10 Нефрэктомия слева. Гистология: светлоклеточный рак почки. В послеоперационном периоде получал 1 курс иммунотерапии интерферономальфа. В зоне послеоперационного рубца сформировался точечный свищ с обильным гнойным отделяемым. Одновременно пациент получал лечение по поводу остеохондроза, артрита правого тазобедренного сустава - без эффекта. При обследовании обнаружены рентгенологические признаки метастатического поражения правой подвздошной кости.

Направлен в НИИ онкологии

Гистология (пересмотр): Почечноклеточный рак с участками светлоклеточного строения.

Лечение в НИИ онкологии в период 07.05.10 по 24.06.10 включало:

1. Санацию и дренирование гнойной полости;
2. Лучевую терапию на метастатический очаг в правой подвздошной кости (СОД 40 Гр) и очаги в правой теменной кости (СОД 36 Гр).

По месту жительства пациенту проведено 3 курса иммунотерапии, а также таргетная терапия бевацизумабом в течение 2-х месяцев. При контрольном обследовании в НИИ онкологии (КТ органов грудной клетки, таза), которое было проведено в декабре 2010 г., отмечается прогрессирование заболевания - появление новых метастатических очагов в костях, а также подозрение на метастатическое поражение легких и лимфатических узлов средостения.

В связи с наличием признаков прогрессирования пациент получил бондронат (6 г в/в капельно) и паллиативный курс лучевой терапии (СОД 40 Гр).

С февраля 2011 г. получает лечение эверолимусом в дозе 10 мг, перорально, 1 раз в день. При контрольном обследовании в мае 2011 г. – стабилизация процесса. Лечение продолжено. Очередной контрольный осмотр в НИИ онкологии а августе 2011 г.

Работа удостоена Третьей Премии.
Богоутдинова А.В. награждена поездкой на Российский онкологический конгресс (Москва, 15-17 ноября 2011).

Американский колледж акушеров-гинекологов предложил новые рекомендации по маммографии

Американский колледж акушеров-гинекологов (АКАГ) является ведущей профессиональной ассоциацией в данной области не только в США, но и в мире. В конце июля АКАГ предложил новые рекомендации по маммографии. Согласно этим рекомендациям, женщины старше 40 лет или женщины с высоким риском развития рака молочной железы должны ежегодно проходить маммографию.

Изменения в рекомендациях вызвали бурную реакцию со стороны медицинской общественности в США. Данные рекомендации расходятся с принятым в стране стандартом - ежегодное выполнение маммографии женщинам старше 50 лет. Вопрос обсуждается в прессе и на телеканалах CNN и CBS. «Несмотря на финансовые затраты, понижение возраста до 40 лет, как начальной точки для ежегодной маммографии, является оправданной; в конечном итоге раннее выявление рака молочной железы позволит сэкономить деньги государства», – считают в АКАГ.

Национальный Институт Рака (NCI) приводит данные исследований, которые показывают, что риск развития рака молочной железы и дальнейшего летального исхода от заболевания в группе женщин 40-50 лет не велик. АКАГ и другие профессиональные организации парируют: «В связи с внедрением маммографии только в 90-х годах оценить риск летального исхода от заболевания адекватно сейчас не представляется возможным».

Такие известные организации, как ASCO и NCCN поддерживают выполнение маммографии женщинам после 40 лет.

ЭФФЕКТОРНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ В ОПУХОЛЕВОМ КОНТРОЛЕ И ИММУНОТЕРАПИИ РАКА

НАДЕЖДА ПАВЛОВНА ВЕЛИЖЕВА,
лаборатория клеточного иммунитета
НИИ экспериментальной диагностики
и терапии опухолей,
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Развитие и применение методов адоптивной иммунотерапии в онкологической практике остаются приоритетными для многих исследователей. Главным аспектом, привлекающим интерес ученых в данной области, является сочетание возможности использования низко токсичного метода лечения и противоопухолевого эффекта.

Какие условия требуются для достижения эффективности противоопухолевой иммунотерапии? Необходимо активировать эффекторные клетки (цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры (НК), Т-хелперы), предотвратить развитие иммунологической толерантности или нивелировать состояние уже имеющейся иммуносупрессии в целевом очаге. Однако, способность опухоли «ускользать» от иммунологического надзора (отсутствие строго специфических антигенов, высокая скорость деления, секреция супрессорных факторов), а также плохая биодоступность составляют для иммунотерапии ключевую проблему.

Стимулирование иммунной системы пациента можно достичь путем использования активированных лимфоцитов (ЛАК), высокая противоопухолевая эффективность которых была подтверждена у пациентов со злокачественными выпотами [2]. Действующими эффекторными лимфоцитами, повреждающими опухолевые клетки, оказываются стимулированные ИЛ-2 натуральные киллеры.

НК представляют собой особую разновидность лимфоцитов, которые, в числе прочих иммунных механизмов, способны распознавать и уничтожать чужеродные организму клетки либо клетки, на мембранной поверхности которых отсутствуют рецепторные детерминанты, характерные для данного индивидуума [1, 24]. В большинстве случаев злокачественные клетки образуются из нормальных клеток организма и не имеют строго специфических отличий. Вместе с тем, они могут различаться по степени экспрессии главного комплекса гистосовместимости (MHC-I) и нести на своей поверхности, так называемые, опухоль-ассоциированные антигены – измененные в результате мутаций белковые молекулы и эмбриональные антигены, которые в норме проявляют активность только в процессе внутриутробного развития, но отключаются у сформировавшегося организма. Опухоли, сформировавшиеся в результате вирусной инфекции, несут на своей мембране антигены вируса и могут распознаваться иммунокомпетентными клетками, так как, по сути, являются чужеродными для организма.

Активированные в лабораторных условиях лимфоциты обладают повышенной пролиферативной способностью, выраженными цитотоксическими и киллерными свойствами и при различных способах введения пациентам обладают хорошей переносимостью. Кроме того, в процессе активации ЛАК выделяют разнообразные цитокины, усиливающие их цитолитический потенциал [29]. Однако, несмотря на подтвержденную в лабораторных условиях высокую киллерную активность в отношении различных линий трансформированных клеток, в клинической практике остается проблема недостаточной противоопухолевой эффективности ЛАК.

В настоящее время существует гипотеза негативного воздействия Т-регуляторных клеток (Трег) в отношении активности эффекторов противоопухолевого иммунитета. Эта гипотеза подтверждается в российских и зарубежных исследованиях, которые продемонстрировали отрицательную зависимость между прогнозом заболевания и численностью Трег. Однако в литературе встречаются публикации, указывающие и на положительную корреляцию между численностью регуляторных лимфоцитов и общей выживаемостью пациентов.

Т-регуляторные лимфоциты способны угнетать активность НК клеток и, как было показано в ряде исследований, присутствуют в опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах солидных опухолей, а также среди иммунокомпетентных клеток злокачественных выпотов. В некоторых случаях отмечается повышенное содержание регуляторных лимфоцитов среди клеток периферической крови онкологических больных. Поэтому для получения ЛАК рекомендуется использовать мононуклеарные лейкоциты (МЛ) здоровых доноров. При использовании для этих целей опухоль-инфильтрирующих или опухоль-ассоциированых лимфоцитов необходимо проводить мониторинг Трег, т.к. в большинстве случаев в них регистрируется повышенное содержание регуляторных клеток с выраженными супрессорными свойствами.

Несмотря на повышенную численность Трег среди опухоль-ассоциированых лимфоцитов, применение ИЛ-2 эффективно предотвращает накопление злокачественного экссудата [29]. В данном контексте необходимо дополнительно исследовать роль Трег, повышенная численность которых может оказаться благоприятным прогностическим фактором, снижающим интенсивность воспалительного компонента, индуцированного опухолевыми клетками экссудата и провоцирующего его избыточное накопление.

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты являются основным компонентом микроокружения опухолей и по современным представлениям отражают иммунную реакцию организма в отношении злокачественных клеток. Качественный и количественный состав разновидностей иммунных клеток активно исследуется при различных злокачественных новообразованиях. По данным ряда исследователей выраженная лимфоцитарная инфильтрация цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами и НК у больных раком прямой кишки, раком яичников, раком поджелудочной железы и раком мочевого пузыря коррелирует с благоприятным прогнозом [5, 17, 18]. Результаты исследования микроокружения при меланоме кожи также продемонстрировали положительную взаимосвязь между инфильтрацией опухоль-специфическими CD8+ Т-клетками и исходом заболевания [19].

Другая разновидность иммунокомпетентных клеток, которые участвуют в реакциях противоопухолевого иммунитета, представлена популяцией НК. Отличительной особенностью натуральных киллеров является способность распознавать клетки с отсутствующим MHC-I за счет локализованного на их мембране рецепторного комплекса, который в связанном с MHC-I состоянии ингибирует активность НК, а в свободном, напротив, является стимулом для клеточной активации[14, 24]. Данная способность НК позволяет реализовать MHC-независимый лизис трансформированных клеток. В серии исследований была подтверждена прямая зависимость между НК-клеточной паратуморальной инфильтрацией и снижением экспрессии молекулы MHC-I, с одной стороны, и увеличением общей выживаемости больных раком прямой кишки – с другой [10, 22].

В отличие от цитотоксических лимфоцитов и НК Т-регуляторные клетки подавляют реакции противоопухолевого иммунитета и, как предполагается, способствуют прогрессированию опухолевого заболевания. Трег представляют собой неоднородную по составу популяцию клеток. В литературе описаны несколько фенотипических разновидностей Трег. Хорошо изученный подтип регуляторных лимфоцитов представлен естественными CD4+CD25+FoxP3+ Трег, основной функцией которых является предупреждение аутоиммунных реакций [12]. Индуцированная в результате активации ИЛ-2 из CD4+ Т-клеток субпопуляция CD4+CD25+ Трег не является функционально однородной. CD4+CD25+ Трег способны осуществлять регуляцию по Th1 (ИФН-γ), Th2 (ИЛ-10) и Th3 (TGF- β) типу [12, 27] и представлены как активированными хелперными лимфоцитами, так и собственно регуляторными Т-клетками. Также в литературе были описаны Трег с фенотипом CD8+CD25+FoxP3+.

В современной литературе большинство работ описывают роль CD4+CD25+ Трег. Однако, функциональное разнообразие данного подтипа клеток, по мнению некоторых авторов, усложняет однозначную трактовку результатов исследований. В настоящее время специфическим маркером регуляторных клеток является транскрипционный фактор супрессии FoxP3, который, как было доказано в исследованиях, участвует в развитии Трег и предупреждении аутоиммунных реакций [9]. Однако супрессорная функция данного маркера была подтверждена лишь на мышиных моделях, в то время как у человека транзиторная экспрессия FoxP3 может свидетельствовать и о клеточной активации [20].

Истинные Трег экспрессируют Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген-4 (CTLA)-4 и глюкокортикоид-индуцированный протеин, связанный с рецептором TNF (GITR). Межклеточные взаимодействия данных рецепторных молекул в комплексе с костимулирующими молекулами B7-1,2 антигенпрезентирующих клеток (АПК) и параллельное связывание антигена в составе MHC-II Т-клеточным рецептором приводит к торможению активности и препятствует взаимодействию эффекторных и АПК [4].

В ряде исследований было доказано, что наличие Трег подавляет пролиферативную, литическую и секреторную активность НК, как в лабо-

раторных условиях, так и в экспериментах in vivo [8, 16]. Вместе с тем, удаление CD4+CD25+FoxP3+ Трег восстанавливает функциональную активность НК и стимулирует НК-зависимый лизис опухолевых клеток, а направленная элиминация Трег у мышей приводит к опухолевой регрессии. Таким образом, Т-регуляторные лимфоциты могут участвовать как в предотвращении аутоиммунных реакций, так и стимулировать прогрессирование злокачественных опухолей, способствуя «ускользанию» трансформированных клеток от иммунологического надзора.

Роль Трег у онкологических больных стала активно изучаться в последние несколько лет [30 – 32]. На сегодняшний день имеющиеся в литературе данные о прогностической значимости Трег в микроокружении опухолей неоднозначны. Повышенная инфильтрация Трег лимфоцитов была обнаружена в метастатических очагах при распространенной меланоме кожи. При этом паратуморальное накопление регуляторных лимфоцитов сопровождалось прогрессированием заболевания [34 – 36]. Кроме того, секреция ИЛ-10 и TGF-β клетками меланомы способствуют дополнительному накоплению и усилению функциональной активности регуляторных лимфоцитов [33]. Однако параллельные исследования и проведение мультифакторного анализа у пациентов с различными опухолями мозга не подтвердили какой-либо прогностической значимости наличия или отсутствия инфильтрации FoxP3+ Трег на течение и исход заболевания [23].

Повышенное содержание CD4+CD25+FoxP3+ Трег было обнаружено в злокачественных выпотах (плевритах и асцитах) у пациентов с мезотелиомой плевры, раком молочной железы и раком яичников и ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [15, 25].

Таким образом, в процессе роста и прогрессирования опухоль развивает множественные механизмы «ускользания» от иммунологического надзора, один из которых реализуется по средствам активации естественных Т-регуляторных лимфоцитов, которые накапливаются в солидных опухолях и могут ассоциироваться как с нейтральным, так и неблагоприятным прогнозом. Среди прочих механизмов необходимо отметить отсутствие строго специфических опухолевых антигенов, позволяющих отличать их от собственных клеток организма, и секрецию факторов, угнетающих цитолитическую активность и пролиферацию эффекторов противоопухолевого иммунитета (НК, Тц, Т-хелперных клеток). Все эти факторы ограничивают индукцию противоопухолевого иммунитета и могут снижать эффективность иммунотерапии. Несмотря на обилие данных, полученных в последние годы по изучению Т-регуляторных клеток, однозначная роль Трег в процессе опухолевой прогрессии пока не определена. Получение новых знаний о данном подтипе регуляторных лимфоцитов может стать полезным дополнением для понимания механизмов иммунологической толерантности и повышения эффективности противоопухолевой иммунотерапии.

ОРГАНИЗАТОРЫ

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Профессиональное Общество Онкологов-Химиотерапевтов

Первая российская конференция

РАК и РЕПРОДУКЦИЯ

3 - 4 октября 2011

Впервые в России будут обсуждаться вопросы, связанные с изучением, сохранением и восстановлением репродуктивной функции у онкологических больных. Конференция объединит онкологов, акушеров-гинекологов, специалистов в области репродуктивной медицины

Официальный веб-сайт конференции

www.rosoncoweb.ru

ЛИТЕРАТУРА:

1. Whiteside TL, Herberman RB. The biology of human natural killer cells. 1990; 26 (3–4):335–48

2. Astoul P, Picat JD, Viallat JR, Boutin C. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: A phase II study. Cancer 1998; 10:2099–104

3. Sasada, T., M. Kimura, Y. Yoshida, M. Kanai, and A. Takabayashi. 2003. CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression. Cancer. 98:1089–1099.

4. O'Neill DW, Adams S, Bhardwaj N. Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer. Blood. 2004 Oct 15;104 (8):2235–46.

5. Menon AG, Janssen-van Rhijn CM, Morreau H, Putter H, Tollenaar RA, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Kuppen PJ. Immune system and prognosis in colorectal cancer: a detailed immunohistochemical analysis. Lab Invest. 2004 Apr;84 (4):493–501.

6. Fehervari Z., Sakaguchi S. CD4+Tregs and immune control. O Clin. Invest. 2004.Vol. 114, N. 9; 1209–1217.

7. Antony PA, Restifo NP. CD4+CD25+ T regulatory cells, immunotherapy of cancer, and interleukin-2. J Immunother. 2005;28:120–128

8. Ghiringhelli F, Ménard C, Terme M, Flament C, Taieb J, Chaput N, Puig PE, Novault S, Escudier B, Vivier E, Lecesne A, Robert C, Blay JY, Bernard J, Caillat-Zucman S, Freitas A, Tursz T, Wagner-Ballon O, Capron C, Vainchencker W, Martin F, Zitvogel L. CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor-beta-dependent manner. J Exp Med. 2005 Oct 17;202 (8):1075–85.

9. Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA, Rudensky AY. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. Nat Immunol. 2005;6:1142–1151.

10. Sandel MH, Speetjens FM, Menon AG, Albertsson PA, Basse PH, Hokland M, Nagelkerke JF, Tollenaar RA, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Natural killer cells infiltrating colorectal cancer and MHC class I expression. Mol Immunol. 2005 Feb;42 (4):541–6.

11. Noma K, Yamaguchi Y, Okita R, Matsuura K, Toge T. The spleen plays an immunosuppressive role in patients with gastric cancer: involvement of CD62 L+ cells and TGF-beta. Anticancer Res. 2005 Jan-Feb;25 (1 B):643–9.

12. Toda A. and Piccirillo C. A. Development and function of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells. J Leukoc Biol. 2006 Sep;80 (3):458–70, 2006

13. Ahmadzadeh M, Rosenberg SA. IL-2 administration increases CD4+CD25 hiFoxp3+ regulatory T cells in cancer patients. Blood. 2006;107: 2409–2414.

14. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Nat Rev Immunol. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. 2006 Oct;6 (10):715–27. Review.

15. Hegmans JP, Hemmes A, Hammad H, Boon L, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Mesothelioma environment comprises cytokines and T-regulatory cells that suppress immune responses. Eur Respir J. 2006 Jun;27 (6):1086–95.

16. Ralainirina N, Poli A, Michel T, Poos L, Andrès E, Hentges F, Zimmer J. Control of NK cell functions by CD4+CD25+ regulatory T cells. J Leukoc Biol. 2007 Jan;81 (1):144–53.

17. Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. Cancer Immun. 2007 Feb 21;7:4. Review.

18. Liakou CI, Narayanan S, Ng Tang D, Logothetis CJ, Sharma P. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human bladder cancer. Cancer Immun. 2007 Jun 26;7:10. Review.

19. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. J Clin Oncol. 2007 Mar 1;25 (7):869–75.

20. Allan SE, Crome SQ, Crellin NK, Passerini L, Steiner TS, Bacchetta R, Roncarolo MG, Levings MK. Activation-induced FOXP3 in human T effector cells does not suppress proliferation or cytokine production. Int Immunol. 2007 Apr;19 (4):345–54.

21. Khoon Lin Ling, Sarah E. Pratap, Gaynor J. Bates, Baljit Singh, Neil J. Mortensen, Bruce D. George, Bryan F. Warren, Juan Piris, Giovanna Roncador, Stephen B. Fox, Alison H. Increased frequency of regulatory T cells in peripheral blood and tumour infiltrating lymphocytes in colorectal cancer patients. Cancer Immunity. 2007; Vol.7, p.7

22. Ohtani Y, Hiyoshi M, Ohkubo T, Tsuji K, Hagihara M, Nakasaki H, Makuuchi H, Nagata N, Mine T, Takada S, Yamamura M, Tsuda M. A liver-derived immunosuppressive factor is an arginase: identification and mechanism of immunosuppression. Biomed Res. 2007 Feb;28 (1):17–23.

23. Heimberger AB, Abou-Ghazal M, Reina-Ortiz C, Yang DS, Sun W, Qiao W, Hiraoka N, Fuller GN. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. Clin Cancer Res. 2008 Aug 15;14 (16):5166–72.

24. Caligiuri MA. Human natural killer cells. Blood. 2008 Aug 1;112 (3):461–9. Review.

25. Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N, Bachelot T, Goddard-Leon S, Arfi V, Biota C, Doffin AC, Durand I, Olive D, Perez S, Pasqual N, Faure C, Ray-Coquard I, Puisieux A, Caux C, Blay JY, Ménétrier-Caux C. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. Cancer Res. 2009 Mar 1;69 (5):2000–9.

26. Saha A, Chatterjee SK. Combination of CTL-associated antigen-4 blockade and depletion of CD25 regulatory T cells enhance tumour immunity of dendritic cell-based vaccine in a mouse model of colon cancer. Scand J Immunol. 2010 Feb;71 (2):70–82.

27. Chikileva IO, Shubina IZ, Baronzio G, Kiselevsky MV. Is it necessary to deplete the lymphokine activated killers' populations of CD4+CD25+ lymphocytes? Regulatory Foxp3-positive T cells within lymphokine activated killers. Biomed Pharmacother. 2010 Jul;64 (6):379–85

28. Grimm M, Gasser M, Bueter M, Strehl J, Wang J, Nichiporuk E, Meyer D, Germer CT, Waaga-Gasser AM, Thalheimer A. Evaluation of immunological escape mechanisms in a mouse model of colorectal liver metastases. BMC Cancer. 2010 Mar 7;10:82.

29. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты/под ред. В.Ю. Сельчука, М.Б. Бычкова, М.В. Киселевского. — М.: Практическая медицина, 2011. — 278 с.: ил.

30. Javia LR, Rosenberg SA. CD4+CD25+ suppressor lymphocytes in the circulation of patients immunized against melanoma antigens. J Immunother. 2003;26:85–93.

31. Wang HY, Lee DA, Peng G, et al. Tumor-specific human CD4+ regulatory T cells and their ligands: implications for immunotherapy. Immunity. 2004;20:107–118.

32. Marshall NA, Christie LE, Munro LR, et al. Immunosuppressive regulatory T cells are abundant in the reactive lymphocytes of Hodgkin lymphoma. Blood. 2004;103:1755–1762.

33. Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. Nat Immunol. 2003 Dec;4 (12):1206–12.

34. Viguier M, Lemaître F, Verola O, Cho MS, Gorochov G, Dubertret L, Bachelez H, Kourilsky P, Ferradini L. Foxp3 expressing CD4+CD25 (high) regulatory T cells are overrepresented in human metastatic melanoma lymph nodes and inhibit the function of infiltrating T cells. J Immunol. 2004 Jul 15;173 (2):1444–53.

35. Hussein MR, Hassan HI. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrate in the normal breast, benign proliferative breast disease, in situ and infiltrating ductal breast carcinomas: preliminary observations. J Clin Pathol. 2006 Sep;59 (9):972–7.

36. De Panfilis G, Campanini N, Santini M, Mori G, Tognetti E, Maestri R, Lombardi M, Froio E, Ferrari D, Ricci R. Phase- and stage-related proportions of T cells bearing the transcription factor FOXP3 infiltrate primary melanoma. J Invest Dermatol. 2008 Mar;128 (3):676–84.

ХИМИОТЕРАПИЯ БЕЗ РИСКА ДЛЯ ВРАЧА

МАРИНА ЧЕРНИКОВА,
директор некоммерческого партнерства
«Здоровое Будущее»

В течение многих десятилетий показатели состояния здоровья медицинских работников и продолжительность их жизни в худшую сторону отличаются от среднестатистических демографических показателей. Результаты исследований свидетельствуют о высокой заболеваемости медицинских кадров. Причем, по данным отдельных авторов уровни заболеваемости врачей с временной утратой трудоспособности превышали таковые для работников ряда отраслей промышленности. В 1997 г. в «Медицинской газете» председатель профсоюза работников здравоохранения РФ М.М. Кузьменко отметил, что в России ежегодно получают травмы при исполнении служебных обязанностей свыше 6000 медиков. Притом, что уровень общей заболеваемости в отрасли всегда был достаточно высоким из-за прямого контакта с больными, а также обусловлен спецификой условий труда.

Если в прошлом веке основной причиной таких печальных показателей были военные действия, сыпной тиф и другие инфекционные заболевания, то сейчас - отсутствие должного внимания к медицинской отрасли, недостаточное финансирование, последствия халатного отношения к вопросам профессиональной защиты врачей, низкая осведомлённость о правилах техники безопасности работы с особо опасными, токсическими препаратами и инфекциями. Огромная интеллектуальная и психо-эмоциональной нагрузка, отсутствие регулярных проф. осмотров, также способствуют причислению уважаемой профессии медика к одной из самых тяжёлых.

Вопросы социальной, правовой и профессиональной защищённости медицинских работников не могут не волновать представителей медицинского сообщества и общественные организации, призванные для участия в решении существующих проблем.

Весной 2011 года Некоммерческим партнерством «Здоровое будущее» совместно с Профессиональным обществом онкологов-химиотерапевтов был организован круглый стол, посвященный теме безопасности персонала, вовлеченного в работу с опасными лекарственными средствами. В заседании принимали участие представители НИИ медицины труда РАМН, врачи-онкологи, медицинские сестры. На этом заседании были представлены и обсуждены данные, касающиеся организации работы с цитостатическими препаратами. Основная задача данного совместного мероприятия - привлечь внимание общественности к проблеме пропаганды и внедрения безопасных для персонала стандартов работы химиотерапевтических отделений.

Стандартом современной терапии многих злокачественных новообразований является химиотерапия, которая позволяет эффективно бороться с заболеванием и ведет либо к полному излечению, либо к существенному продлению жизни пациента.

Профессия медсестры устойчиво занимает лидирующие позиции по числу профессиональных заболеваний на протяжении ряда лет. Особенно опасна для здоровья работа медсестер, занятых в онкологии: они ежедневно имеют дело с огромным количеством химиотерапевтических препаратов, которые оказывают вредное воздействие на организм.

Медсестры ежедневно имеют дело с большим количеством химиопрепаратов, которые могут оказать вредное воздействие на организм.

Цитостатики, которые используются при химиотерапии, являются потенциально опасными препаратами и могут причинять существенный вред здоровью персонала, работающего с ними. Таким образом, группа медицинских работников, использующих при лечении противоопухолевые препараты, составляет группу риска развития профессиональной патологии.

По данным сайта http://www.medclinice.ru/Professionalmznye_zabolevaniya.html особенностью введения противоопухолевых препаратов является необходимость применения сразу нескольких средств в больших дозировках. В результате персоналу приходится вскрывать до 15 ампул на одну инъекцию, при этом ампулы часто бьются, и их содержимое загрязняет воздушную среду процедурных кабинетов.

Имеются неопровержимые данные, свидетельствующие о проявлениях вредного воздействия цитостатиков. Согласно данным НИИ медицины труда РАМН, среди медицинских работников, имеющих контакт с цитостатиками, наблюдаются выраженные изменения гематологических показателей. При обследовании сотрудников выявлено снижение содержания гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов и лейкоцитов, агранулоцитоз, ретикулоцитопения, мегалобластоз, гипохромная анемия и т.д. Отмеченная закономерность гематологических сдвигов является результатом цитотоксического воздействия химиопрепаратов. При клиническом обследовании персонала химиотерапевтических отделений выявлен высокий уровень заболеваний желудочно-кишечного тракта, случаи экземы, облысения. Реже развиваются аллергические заболевания органов дыхания: синуситы, ангионевротический ринит, астмоидный бронхит и бронхиальная астма. В первую очередь речь идет о медсестрах и других сотрудниках, которые вовлечены в процесс разведения и введения химиотерапевтических препаратов. Доказано, что даже сами флаконы с цитостатическими препаратами, получаемые больничными аптеками, уже содержат следы лекарственного вещества на своей поверхности, и при манипуляции с ними существует риск проникновения потенциально опасного вещества через кожу и слизистые оболочки организма.

Доказано, что цитостатики, которые используются при химиотерапии, являются потенциально опасными препаратами и могут причинять существенный вред здоровью персонала, работающего с ними.

Согласно данным НИИ медицины труда РАМН, среди медицинских работников, имеющих контакт с цитостатиками, также были выявлены заболевания кожи – распространенные токсикоаллергические везикулезные, мелкопапулезные высыпания, обильные геморрагические пятна на конечностях, экзема, крапивница и т.д.

Местное воздействие токсических веществ ведет к поражению склер при попадании в глаза, появлению кожной сыпи, контактных дерматитов, локальных некрозов кожи, аллергических дерматозов, язв желудочно-кишечного тракта, тошноты. Хроническое воздействие приводит к более серьезным последствиям – бесплодию, самопроизвольным абортам, врожденным порокам развития, лейкемии и другим онкологическим заболеваниям.

Причина столь пагубного влияния заключается в том, что противоопухолевые препараты, в большинстве своем являющиеся токсическими веществами, не действуют на клетки избирательно, а потому не только угнетают деление бластных клеток, что положено в основу их лечебного эффекта при онкологических заболеваниях, но и влияют на здоровые быстроделящиеся клетки – кроветворных органов, половые клетки, клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и т.д.

Снизить степень негативного воздействия цитостатиков можно, используя средства индивидуальной защиты (одноразовый халат из полипропилена с полиэтиленовым покрытием, головной убор, маску, перчатки, очки) и оборудуя кабинеты вытяжными шкафами.

Разведение химиопрепаратов требует специальных условий. И это не только вытяжные шкафы.

Между тем было доказано, что эти меры недостаточны для предотвращения загрязнения окружающей среды и экспозиции персонала к цитостатикам. Так, например, выявлено, что специально оборудованные помещения сокращают, но не полностью предотвращают воздействие цитостатиков в ходе профессиональной деятельности. Не гарантируют стопроцентной безопасности и тканевые халаты, которые пропускают антинеопластические вещества.

В связи с этим важным правилом работы с противоопухолевыми препаратами стало использование специальных закрытых систем для разведения, смешивания и введения лекарственного средства, которые предотвращают попадание аэрозоля препарата в воздух. Сегодня в странах Европы, США, Канаде и Израиле широко используются такие системы для обеспечения дополнительной безопасности при разведении и введении цитостатиков.

Важным правилом работы с противоопухолевыми препаратами стало использование специальных закрытых систем для разведения, смешивания и введения лекарственного средства, которые предотвращают попадание аэрозоля препарата в воздух.

Последние исследования, которые проводились среди российских врачей-химиотерапевтов, работающих с цитостатическими препаратами, показывают, что проблема обеспечения безопасности персонала более чем актуальна. Более чем в 30% лечебно-профилактических учреждениях инструктажи по работе с цитостатическими препаратами проводятся либо однократно при обучении, либо реже одного раза в 6 месяцев. Ни одно из средств индивидуальной защиты не используется в 100% случаев. Меньше чем в половине случаев используются защитные передники и очки. Лишь в 18% лечебно-профилактических учреждений процедурные кабинеты соответствуют нормам безопасности. Только третья часть процедурных кабинетов оснащена вытяжными шкафами с фильтрами и самостоятельными вытяжными каналами. Почти половина процедурных кабинетов (41%) оборудованы вытяжными шкафами со сроком эксплуатации 5 и более лет. 25% специалистов не знают о существовании закрытых систем для разведения и введения цитостатических препаратов. А используют различные закрытые системы только в 19% лечебно-профилактических учреждениях.

Конечно, посредством проведения общественных акций проблему безопасности работы с опасными препаратами не решишь, но участники прошедшего круглого стола сошлись во мнении, что следует уделять проблеме защиты персонала повышенное внимание и способствовать внесению предложений о защите медицинских работников в рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития.

Также было прийто решение о повышении ответственности администрации лечебно-профилактических учреждений в диагностике профессиональных заболеваний у вверенного персонала. Это не только адекватная реакция на факт признания заболевания профессиональным, но и качественные профилактические осмотры. Медицинские работники чаще всего занимаются самолечением и не всегда могут адекватно оценить состояние своего здоровья, чаще всего у них отсутствует настороженность к возникновению профессионального заболевания у себя. Надо отметить, что к проведению периодических медицинских осмотров в лечебных учреждениях следует привлекать квалифицированных профессионалов, т.к. атмосфера доверия между врачом и пациентом, являющимся медицинским работником, создается обычно более тяжело.

Необходимо активно разрабатывать и внедрять существующие инструкции по профилактике профессиональных заболеваний. Они должны своевременно доводиться до исполнителей тех или иных видов работ и неоднократно контролируются. Их полное выполнение возможно как при должном обеспечении условий труда (необходимый набор производственных помещений, средств защиты), так и при личной ответственности каждого за свое здоровье. Последнее должно воспитываться обществом с момента рождения человека.

Противоопухолевая терапия – один из важнейших и постоянно развивающихся методов лечения онкологических заболеваний. Поскольку на сегодняшний день альтернативы этому направлению нет, крайне важно свести к минимуму вред здоровью врачей и медсестер, работающих с цитостатическими препаратами.

Конечный результат деятельности медицинского работника – здоровье пациента – во многом определяется условиями труда и состоянием здоровья самого медицинского работника.

Марина Черникова,
Ирина Тенькова

IN VITA VERITAS
ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРЕМИЯ
В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

Стань первым лауреатом Премии!

Подать заявку

Ждем Ваших заявок
до 15.09.2011 на сайте

www.invitaveritas.ru

Компания «Новартис»
набирает обороты в России и мире

Чистая прибыль швейцарского фармацевтического гиганта Новартис (Novartis) во втором квартале 2011 года выросла на 12%, до 2,73 млрд долл., против 2,44 млрд долл. за аналогичный период годом ранее. Это стало возможно благодаря устойчивому росту продаж недавно выпущенных на рынок препаратов, сокращению расходов и приобретению производителя офтальмологической продукции Alcon.

В торжественной церемонии начала строительства завода приняли участие губернатор Санкт-Петербурга Валентина Матвиенко, министр экономического развития РФ Эльвира Набиуллина, главный исполнительный директор компании Novartis International AG Джозеф Хименес, председатель Законодательного собрания Санкт-Петербурга Вадим Тюльпанов

Прибыль компании, однако, оказалась несколько ниже прогнозов, в частности, из-за высокого курса швейцарского франка. Хотя компания отчитывается в долларах, значительная часть расходов приходится на Швейцарию, где находятся ее ведущие исследовательские центры. В то же время на страну приходится только 1,5% всех продаж.

«Мы ищем пути, как лучше увязать наши расходы с продажами», — отметил генеральный директор компании Джозеф Химинес. Он также отметил, что результаты компании оказались сильными, подчеркнув сильный портфель проектов. «Диверсифицированный портфель препаратов, сфокусированный на сегментах быстрого роста, позволяет нам генерировать выдающиеся результаты». Как сообщил глава международной пресс-службы Новартис Эрик Альтхофф на презентации швейцарского кантона Базель, на данный момент в портфеле компании присутствуют до 147 разрабатываемых проектов. При этом, отметил он, «Новартис — одна из немногих фармацевтических компаний мира, которая не только сохраняет уровень инвестиций в разработку новых лекарств и на НИОКР в целом, но и постоянно его повышает». В прошлом году компания вложила в научные исследования 1,5 млрд долл.

В то же время г-н Химинес отметил необходимость сокращения расходов, особенно с учетом повсеместного принятия в европейских странах пакетов мер жесткой экономии, которые стоили компании сокращения цен на лекарства, особенно в секторе дженериков, примерно на 3%.

В целом продажи по миру подскочили во втором квартале на 27%, до 14,92 млрд долл., с 11,72 млрд долл., несмотря на конкуренцию со стороны дженериков и отсутствие продаж вакцины против гриппа. Поддержку продажам оказал запуск на рынок новых лекарственных препаратов, которые выросли на 46%, до 3,8 млрд долл. Большой вклад в увеличение показателей Новартис внесли для компании развивающиеся рынки. Объемы продаж в шести таких государствах — России, Китае, Индии, Бразилии, Южной Корее и Турции — выросли на 27% и составили 1,5 млрд долл., то есть 10% всех продаж.

На данный момент компания Новартис решила инвестировать в производство в России. Первый грандиозный проект подразумевает строительство завода по производству оригинальных препаратов и дженериков на территории отделения «Новоорловское» петербургской особой экономической зоны (планируемая производительность до 1,5 млрд единиц продукции в год). Запуск первой очереди производства намечен на начало 2013 года, а полностью проект будет завершен в 2014 году. Второй проект включает модернизацию кардиологической и терапевтической служб в ярославском регионе.

Компания Новартис, штаб-квартира которой расположена в Базеле, является второй по объему продаж фармацевтической компанией мира, уступая только американской Pfizer (40,8 млрд долл. против 48,9 млрд долл. в 2010 году). В прошлом году доля компании в суммарном экспорте Швейцарии достигла 14,4% (34 млрд долл.)

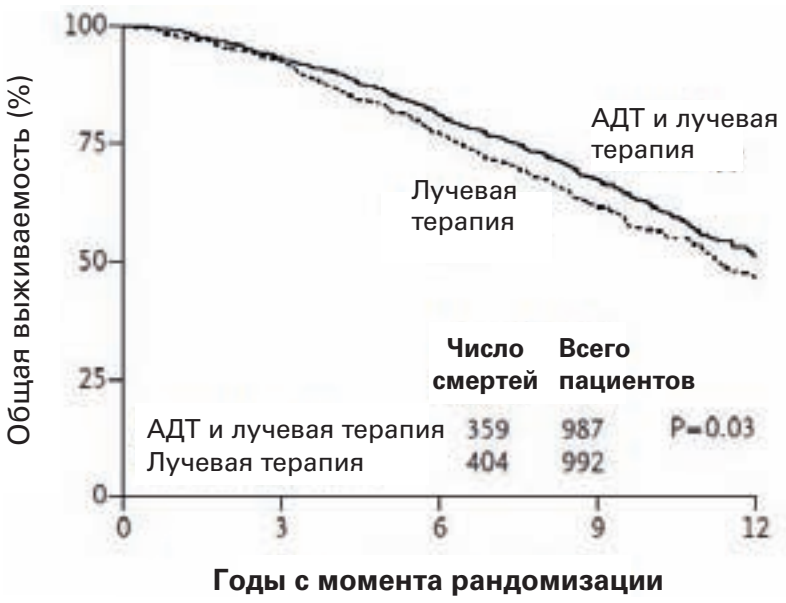
По материалам газеты «РБК daily», официальных интернет-порталов Администрации Санкт-Петербурга и Приморского района Санкт-Петербурга, фото с сайта gov.spb.ru

Лучевая терапия и краткосрочная андрогенная депривация при локализованном раке предстательной железы

Свидетельства повышения эффективности противоопухолевых мероприятий и общей выживаемости у больных ранними стадиями аденокарциномы предстательной железы при проведении андрогенной депривационной терапии (АДТ) до и во время лучевой терапии отсутствуют.

В период с 1994 по 2001 гг. 1979 пациентов с раком предстательной железы стадий T1b, T1c, T2a или T2b с уровнем простат-специфического антигена (ПСА) менее 20 нг на миллилитр, включительно, были рандомизированы в группы одной лучевой терапии (992 пациента) или лучевой терапии с 4-месячной максимальной андрогенной блокадой, начиная за 2 месяца до начала лучевой терапии (лучевая терапия в комбинации с краткосрочной АДТ, 987 пациентов). Основным оцениваемым показателем была общая выживаемость. Дополнительными оцениваемыми показателями были смертность от основного заболевания, отдаленные метастазы, «маркерное» прогрессирование (повышение уровня ПСА) и частота положительных наблюдений при повторной биопсии предстательной железы через 2 года.

Медиана срока наблюдения составила 9,1 года. 10-летняя общая выживаемость составила 62% в группе лучевой терапии в комбинации с АДТ (группа комбинированной терапии), по сравнению с 57% в группе одной лучевой терапии (относительный риск летального исхода на фоне одной лучевой терапии 1,17; p = 0,03). Добавление краткосрочной АДТ сопровождалось снижением 10-летней смертности, связанной с основным заболеванием, с 8% до 4% (относительный риск при одной лучевой терапии 1,87; p = 0,001). Частота развития «маркерного» прогрессирования, отдаленных метастазов и положительных наблюдений при повторной биопсии предстательной железы через 2 года значимо уменьшалась на фоне лучевой терапии в комбинации с краткосрочной АДТ. Частота ранних и поздних токсических эффектов лучевой терапии была аналогичной в обеих группах. Частота развития побочных действий гормональной терапии 3 или более высокой степени тяжести составляла менее 5%. При повторном анализе по группам риска было выявлено снижение общей и связанной с основным заболеванием смертности главным образом у пациентов с промежуточным риском, при отсутствии значимых изменений у пациентов с низким риском.



Общая выживаемость всех пациентов, включенных в исследование, независимо от группы риска

Авторы заключают, что проведение краткосрочной АДТ длительностью 4 месяца до и во время лучевой терапии у больных аденокарциномой предстательной железы стадии T1b, T1c, T2a или T2b и уровнями ПСА менее 20 мг на миллилитр, включительно, сопровождалось значимым снижением смертности, связанной с основным заболеванием, и повышением общей выживаемости. Согласно результатам вторичного анализа по группам риска, польза определялась в основном в группе пациентов промежуточного риска, но не низкого.

Christopher U. Jones et al. Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2011; 365:107-118

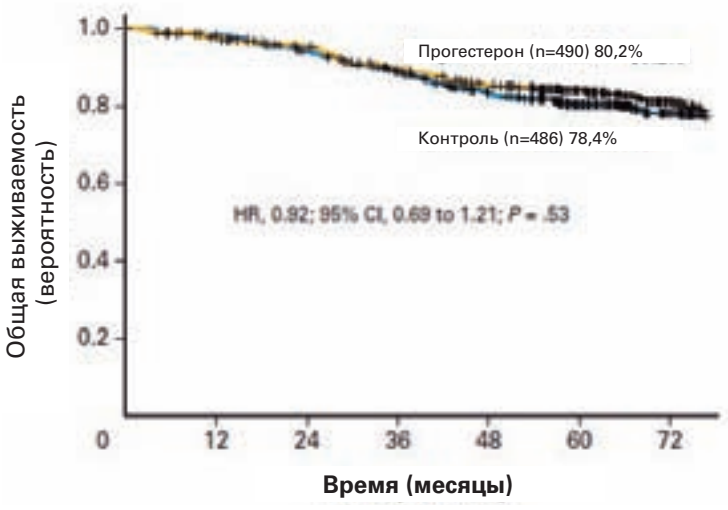
Оценка связи однократной инъекции депо-формы прогестерона до хирургического вмешательства с выживаемостью у женщин с операбельным раком молочной железы: рандомизированное контролируемое исследование

В нерандомизированных исследованиях было высказано предположение, что выполнение хирургического вмешательства у больных раком молочной железы в лютеиновую (прогестогенную) фазу менструального цикла улучшает результаты лечения, однако эти данные противоречивы. В рандомизированном контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в июльском номере Journal of Clinical Oncology, была выполнена оценка эффекта однократной инъекции гидроксипрогестерона в предоперационном периоде у женщин с операбельным раком молочной железы (оРМЖ).

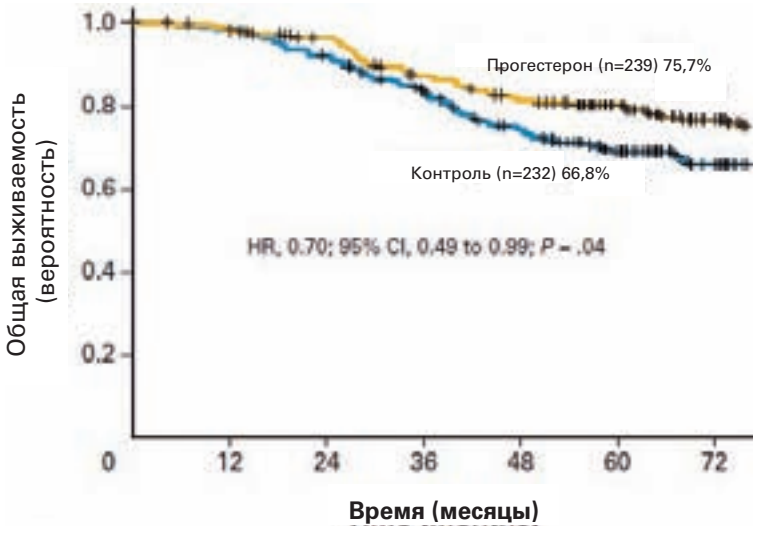
Одна тысяча пациенток с оРМЖ были рандомизированы в группы только хирургического лечения или внутримышечной инъекции депо-формы гидроксипрогестерона в дозе 500 мг за 5-14 дней до операции. Основным и дополнительным оцениваемыми показателями были безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) соответственно. Заранее было запланировано проведение анализа в зависимости от наличия метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

При медиане срока наблюдения 65 месяцев у 976 соответствующих критериям пациенток было определено 273 рецидива заболевания и 202 летальных исхода. В группе лечения прогестероном, по сравнению с контрольной группой, 5-летняя БРВ и ОВ составили 73,9% против 70,2% (относительный риск [ОР] 0,87; 95% Доверительный Интервал (ДИ) 0,68 – 1,09; p = 0,23) и 80,2% против 78,4% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,69 – 1,21; p = 0,53) соответственно. Среди 471 пациентки с метастазами в лимфатических узлах 5-летняя БРВ и ОВ в группе лечения прогестероном и контрольной группе составили 65,3% против 54,7% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54 – 0,97; p = 0,02) и 75,7% против 66,8% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,49 – 0,99; p = 0,04) соответственно. Многофакторный анализ продемонстрировал значимое улучшение БРВ на фоне лечения прогестероном у больных с метастазами в лимфатических узлах (нормализованный ОР 0,71; 95% ДИ 0,53 – 0,95; p = 0,02), тогда как среди пациенток без поражения лимфатических узлов значимый эффект отсутствовал (p = 0,04).

Таким образом, однократная инъекция гидроксипрогестерона в предоперационный период не приводила к улучшению результатов лечения всех больных оРМЖ. Это вмешательство было эффективно среди женщин с метастазами в лимфатические узлы; наблюдение может быть предложено в качестве гипотезы. Воспроизведение этих результатов в других исследованиях может привести к появлению нового варианта простого и экономичного вмешательства, особенно ценного для развивающихся стран, в которых отмечается высокая частота метастазирования рака молочной железы в лимфатические узлы.



5-летняя общая выживаемость всех пациентов, включенных в исследование



5-летняя общая выживаемость всех пациентов с метастазами в лимфатические узлы

Rajendra Badwe et al. Single-Injection Depot Progesterone Before Surgery and Survival in Women With Operable Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. JCO Jul 20, 2011:2845-2851

Метастазы в центральной нервной системе у больных HER2-положительным метастатическим раком молочной железы: частота развития, лечение и выживаемость пациенток из исследования registHER

registHER – это проспективное исследование, в которое было включено 1.023 больных с впервые выявленным HER2-положительным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ).

Дизайн исследования предполагал сравнение исходных характеристик больных с метастазами в центральную нервную систему (ЦНС) и без таковых; оценку частоты, сроков развития, эффективности лечения и выживаемости после метастазирования рака молочной железы в ЦНС. Оценка эффективности лечения по поводу метастазов в ЦНС и его влияния на выживаемость также проводилась исследователями.

Среди 1.012 пациенток с HER2-положительным раком молочной железы 377 женщин (37,3%) имели метастазы в ЦНС. По сравнению с пациентками без метастазов в ЦНС, они были моложе, у них чаще встречался рецептор-отрицательный статус и выявлялся больший объем поражения. Медиана срока метастазирования опухоли в ЦНС среди пациенток, не имевших исходного поражения ЦНС на момент установления первичного диагноза мРМЖ (n = 302), составляла 13,3 месяца.

Лекарственное и хирургическое лечение метастазов рака молочной железы в ЦНС достоверно влияет на выживаемость.

Лечение трастузумабом, химиотерапия или хирургическое вмешательство после диагностики метастазов в ЦНС приводило к статистически значимому улучшению медианы общей выживаемости (ОВ) после установления метастазов в ЦНС (нескорректированный анализ: проведение и отсутствие лечения трастузумабом, 17,5 против 3,8 месяцев; проведение и отсутствие химиотерапии, 16,4 против 3,7 месяцев; проведение и отсутствие хирургического вмешательства, 20,3 против 11,3 месяцев). Несмотря на то, что лучевая терапия приводила к повышению медианы ОВ (13,9 против 8,4 месяцев), различие не было значимым (p = 0,134). Результаты многофакторных анализов пропорциональных рисков подтвердили независимые значимые эффекты трастузумаба и химиотерапии (ОР= 0,33, p < 0,001; ОР = 0,64, p = 0,002, соответственно). Эффекты хирургического вмешательства и лучевой терапии не достигли статистической достоверности (p = 0,062 и p = 0,898, соответственно).

Проведение терапии трастузумабом, химиотерапии и хирургического лечения после метастазирования рака молочной железы в ЦНС у пациенток с HER2-положительным мРМЖ сопровождалось повышением выживаемости.

Adam M. Brufsky et al. Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Incidence, Treatment, and Survival in Patients from registHER. Clin Cancer Res July 15, 2011 17:4834-4843;

Адъювантная эндокринная терапия в комбинации с золедроновой кислотой у женщин в пременопаузе, больных ранней стадией рака молочной железы: 62-месячное наблюдение в рандомизированном исследовании ABCSG-12

Д-р M. Gnant
фото с сайта chirurgiewien.at

В рамках анализа Исследования австрийской группы исследователей рака молочной железы и колоректального рака-12 (ABCSG-12) через 48 месяцев наблюдения было выявлено значимое улучшение выживаемости без признаков заболевания на фоне добавления золедроновой кислоты к адъювантной эндокринной терапии. Исследователями была проведена оценка долгосрочной клинической эффективности, включая выживаемость без признаков заболевания и результаты лечения, у больных, получающих анастразол или тамоксифен в комбинации с золедроновой кислотой или без нее.

ABSCG-12 – это рандомизированное контролируемое открытое два-к-двум-факторное многоцентровое исследование, в которое было включено 1.803 женщины в пременопаузе, страдающие ранней стадией рака молочной железы с рецептор-положительным статусом, получающих госерелин (по 3,6 мг с интервалом в 28 дней). Исследование было направлено на сравнение эффективности и безопасности анастразола (по 1 мг в сутки) или тамоксифена (по 20 мг в сутки) в комбинации с золедроновой кислотой или без нее (по 4 мг с интервалом в 6 месяцев) в течение 3 лет. Рандомизация (в соотношении 1:1:1:1) проводилась по компьютерной схеме с использованием метода минимизации Пококка и Саймона, основанного на уравновешивание четырех групп лечения по восьми прогностическим переменным (возраст, химиотерапия в неоадъювантном режиме, гистологическая стадия опухоли; вовлечение лимфатических узлов, тип хирургического вмешательства или локорегиональной терапии, тотальное иссечение подмышечных лимфоузлов, интраоперационная лучевая терапия и географический регион). Распределение по группам лечения проходило открыто. Основным оцениваемым показателем была выживаемость без признаков заболевания (прогрессирования или летального исхода). Анализ проводился в группе пациенток, начавших получать лечение.

Медиана наблюдения составила 62 месяца (диапазон от 0 до 114,4 месяцев). Спустя более чем 2 года после завершения лечения, признаки заболевания были выявлены в 186 случаях (53 случая среди 450 пациентов из группы лечения тамоксифеном, 57 среди 453 пациентов из группы лечения анастразолом, 36 среди 450 пациентов из группы лечения тамоксифеном в комбинации с золедроновой кислотой, 40 среди 450 пациентов из группы лечения анастразолом в комбинации с золедроновой кислотой). Золедроновая кислота снижала риск этих событий в общей популяции пациентов (ОР 0,68, 95% ДИ 0,51 – 0,91; p = 0,009), различие между группами лечения тамоксифеном (ОР 0,67, 95% ДИ 0,44 – 1,03; p = 0,067) и анастразолом (ОР 0,68, 95% ДИ 0,45 – 1,02; p = 0,061), оцененными раздельно, не было значимым.

Добавление золедроновой кислоты приводило к улучшению показателя выживаемости без признаков заболевания у пациенток, получающих анастразол или тамоксифен.

Золедроновая кислота не оказывала значимого влияния на риск смерти (30 летальных исходов на фоне добавления золедроновой кислоты против 43 летальных исходов без нее; ОР 0,67, 95% ДИ 0,41 – 1,07; p = 0,09). Не выявлено различий выживаемости без признаков заболевания между пациентами из групп лечения тамоксифеном и анастрозолом (ОР 1,08, 95% ДИ 0,81 – 1,44; p = 0,591), однако общая выживаемость была ниже на фоне лечения анастрозолом, по сравнению с лечением тамоксифеном (46 против 27 летальных исходов; ОР 1,75, 95% ДИ 1,08 – 2,83; p = 0,02). Лечение характеризовалось в целом хорошей переносимостью, отсутствовали сообщения о случаях почечной недостаточности или остеонекроза нижней челюсти. Боль в костях отмечала 601 пациенка (33%; 349 на фоне лечения золедроновой кислотой против 252 у остальных пациентов), утомляемость - 361 пациентка (20%; 192 против 169), головную боль - 280 (16%; 147 против 133), артралгию - 266 (15%; 145 против 121).

Таким образом, добавление золедроновой кислоты приводило к улучшению показателя выживаемости без признаков заболевания у пациенток, получающих анастразол или тамоксифен. Не было выявлено различий по этому показателю между пациентками из групп лечения анастразолом и тамоксифеном в целом, однако у пациенток из группы лечения анастразолом наблюдалась более низкая общая выживаемость. Эти результаты свидетельствуют о целесообразности добавления золедроновой кислоты к адъювантной эндокринной терапии в лечении пациенток в пременопаузе с раком молочной железы ранней стадии.

Michael Gnant et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial
The Lancet Oncology, Volume 12, Issue 7, Pages 631 - 641

Анализ биомаркеров и окончательные данные общей выживаемости открытого рандомизированного сравнительного исследования III фазы по применению гефитиниба или комбинации карбоплатина и паклитаксела в первой линии лечения отобранных по клиническим признакам больных распространенным немелкоклеточным раком легких из стран Азии (IPASS)

Ранее были опубликованы результаты паназиатского исследования IPASS, сравнивавшего гефитиниб и комбинацию карбоплатин/паклитаксел в качестве первой линии лечения больных распространенной аденокарциномой легких, не курящих и курящих нерегулярно. В новом отчете были представлены результаты общей выживаемости (ОВ) и эффективности лечения в зависимости от биомаркера - рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

В исследование было включено 1.217 пациентов. Был проведен анализ следующих биомаркеров: мутации EGFR (амплификация рефракторной мутационной системы; 437 поддающихся оценке пациентов), копийность гена EGFR (флуоресцентная гибридизация in situ; 406 поддающихся оценке пациентов) и экспрессия белка EGRF (иммуногистохимический метод; 365 поддающихся оценке пациентов). Анализ ОВ выполнялся на основании данных о 78% больных. Для оценки влияния соотношения биомаркеров и вариантов лечения на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ использовалась модель пропорциональных рисков Кокса.

Мутации EGFR являются наиболее мощным прогностическим биомаркером ВБП и ответа опухоли на лечение гефитинибом или комбинацией карбоплатин/паклитаксел первой линии.

ОВ (954 летальных исхода) была идентична в группах лечения гефитинибом и комбинацией карбоплатин/паклитаксел, при отсутствии значимых межгрупповых различий в общей популяции пациентов (относительный риск [ОР] 0,90; 95% ДИ 0,79 – 1,02; p = 0,109) или в подгруппах пациентов с мутацией EGFR (ОР 1,00; 95% ДИ 0,76 – 1,33; p = 0,990) или без нее (ОР 1,18; 95% ДИ 0,86 – 1,63; p = 0,309; p для взаимодействия вариантов лечения и наличия мутации EGFR = 0,480). Большая часть пациентов с мутацией EGFR (64,3%), рандомизированных в группу лечения комбинацией карбоплатин/паклитаксел, в последующем получала ингибиторы тирозинкиназы EGFR (ОР 0,48; 95% ДИ 0,34 – 0,67), однако курс лечения был значительно короче, когда высокое число копий гена EGFR не сопровождалось мутациями EGFR (ОР 3,85; 95% ДИ 2,09 – 7,09).

Мутации EGFR являются наиболее мощным прогностическим биомаркером ВБП и ответа опухоли на лечение гефитинибом или комбинацией карбоплатин/паклитаксел первой линии. Прогностическая ценность копийности EGFR объясняется сопутствующей мутацией EGFR (вторичный анализ). Межгрупповые различия ВБП, определенные в подгруппе пациентов с положительным статусом мутаций EGFR, не выявлены в отношении ОВ. На результаты оценки ОВ, по-видимому, повлияла высокая доля пациентов, переключившихся на альтернативное лечение.

Masahiro Fukuoka et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). JCO July 20, 2011 vol. 29 no. 21 2866-2874.

Сравнение интермиттирующей и непрерывной комбинированной химиотерапии оксалиплатином и фторпиримидином в качестве первой линии лечения распространенного колоректального рака: результаты рандомизированного исследования 3 фазы MRC COIN

При невозможности полного излечения противоопухолевая терапия должна быть направлена на повышение продолжительности жизни и ее качества. Максимизация времени без токсических эффектов может явиться одной из эффективных стратегий достижения обеих этих целей. В рамках исследования COIN с этой целью была проведена оценка пациентов с распространенным колоректальным раком в заранее запланированные интервалы между курсами химиотерапии.

Исследование COIN – это рандомизированное контролируемое исследование больных первичным распространенным колоректальным раком. Пациенты распределялись в группы непрерывного лечения оксалиплатином в комбинации с фторпиримидином (группа A), непрерывной химиотерапии в комбинации с цетуксимабом (группа B) или интермиттирующей химиотерапии (группа C). В группах A и B лечение продолжалось до выявления признаков прогрессирования заболевания, кумулятивных токсических эффектов или отзыва согласия пациентом. Пациентам из группы лечения C в случае отсутствия признаков прогрессирования заболевания через 12 недель после начала лечения назначался перерыв в лечении до выявления признаков прогрессирования заболевания, после чего им назначалось прежнее лечение. Рандомизация проводилась централизованно (по телефону) Отделом клинических исследований MRC с использованием метода минимизации. Распределение по группам лечения проводилось открытым способом. Ранее были приведены результаты исследования. В настоящем отчете представлено сравнение групп лечения A и C; основной целью было определение благоприятного влияния на общую выживаемость интермиттирующей химиотерапии в сравнении с непрерывной терапией. Были проведены анализы популяций пациентов, начавших получать лечение (ITT-анализ) и выполнивших требования протокола. Это исследование зарегистрировано под номером ISRCTN27286448.

В рамках исследования 1.630 пациентов было рандомизировано в группы лечения (815 в группу непрерывной терапии, 815 в группу интермиттирующей терапии). Медиана выживаемости в ITT-популяции (n = 815 в обеих группах) составила 15,8 месяцев (9,4 – 26,1) в группе лечения A и 14,4 месяца (8,0 – 24,7) в группе лечения C (относительный риск [ОР] 1,084, 80% ДИ 1,008 – 1,165). В популяции пациентов, выполнивших требования протокола (группа лечения A, n = 467; группа лечения C, n = 511), медиана выживаемости составила 19,6 месяцев (13,0 – 28,1) в группе лечения A и 18,0 месяцев (12,1 – 29,3) в группе лечения C (ОР 1,087, 0,986 – 1,198). Верхние пределы ДИ для ОР в обоих анализах были выше предустановленного предела отсутствия превосходства. В заранее запланированных групповых анализах в популяции пациентов, выполнивших требования протокола, была определена связь исходного повышения уровня тромбоцитов, определяемого при их числе 400 000 на мкл или выше (271 [28%] из 978 пациентов) с неудовлетворительной выживаемостью на фоне интермиттирующей химиотерапии: ОР для сравнения групп лечения C и A у пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов составлял 0,96 (95% ДИ 0,80 – 1,15, p = 0,66) против 1,54 (1,17– 2,03, p = 0,0018) у пациентов с повышенным уровнем тромбоцитов (p для взаимодействия = 0,0027). В популяции пациентов, выполнивших требования протокола, у большего числа пациентов из группы непрерывной химиотерапии, по сравнению с пациентами из группы интермиттирующей химиотерапии, наблюдалась гематологическая токсичность 3 или более высокой степени тяжести (72 [15%] против 60 [12%]), тогда как частота тошноты и рвоты была выше в группе интермиттирующей химиотерапии (11 [2%] против 43 [8%]). Частота периферической нейропатии 3 или более высокой степени тяжести (126 [27%] против 25 [5%]), а также ладонно-подошвенного синдрома (21 [4%] против 15 [3%]) была выше на фоне непрерывной химиотерапии.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хотя в исследовании не было продемонстрировано различий в общей выживаемости между группами интермиттирующей и непрерывной химиотерапии, перерывы между курсами лечения могут способствовать сокращению времени, требуемого для проведения терапии, частоты кумулятивных побочных эффектов, а также улучшению качества жизни некоторых пациентов с распространенным колоректальным раком.

Авторы предполагают, что применение интермиттирующей химиотерапии не снижает выживаемость пациентов с нормальными исходным уровнем тромбоцитов, тогда как у пациентов с повышенным исходным числом тромбоцитов она приводила к снижению данных показателей. В этой группе пациентов перерывы между курсами химиотерапии не рекомендованы.

Richard A Adams et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. The Lancet Oncology, Volume 12, Issue 7, Pages 642 - 653.