

УДК 616.19-006.6-036-08:615.849.1

М.М. КОСОВ, І.О. ТЕСЛЕНКО, М.В. БІЛОЦЕРКОВСЬКИЙ
PSI CRO AG, Zug, Switzerland**ДЕМОГРАФІЧНІ ТА МЕДИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ УЧАСНИКІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
В РОСІЇ І УКРАЇНІ З НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНІВ**

У роботі проаналізовані демографічні та медичні характеристики 512 пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів (НДРЛ) IIIB–IV стадій, які брали участь у клінічних дослідженнях (КД) у 2010–2012 роках. Доведено, що пацієнти з країн Східної Європи мають демографічні та медичні характеристики аналогічні пацієнтам-учасникам КД у США і Західній Європі, що дозволяє робити висновок про доцільність включення пацієнтів з НДРЛ у міжнародні клінічні дослідження.

Ключові слова: демографічні показники, ECOG статус, недрібноклітинний рак легень, аденокарцинома легень, плоскоклітинний рак легень

Вступ. Рак легенів є однією з найбільш поширених онкологічних патологій, щорічно забираючи до 1,3 мільйона життів у всьому світі [1]. При цьому, більше 80 % випадків складає НДРЛ [1,7]. Більше половини хворих на НДРЛ звертаються за спеціалізованою допомогою з уже поширеним пухлинним процесом IIIB і IV стадій, коли можливості радикального лікування обмежені. Потреба в ефективних паліативних методах лікування, в тому числі хіміотерапевтичних, обумовлює необхідність розробки нових препаратів, і, відповідно, проведення КД. Тому щорічно приблизно у 2500 КД, присвячених лікуванню НДРЛ, включається близько 300000 пацієнтів [4]. Необхідність залучення такої кількості пацієнтів вимагає проведення КД в десятках країн. Будь-яке КД передбачає набір певної популяції пацієнтів, чітко обмеженої критеріями включення та не включення. При цьому, необхідно чітко окреслити умови порівняння результатів лікування пацієнтів, які включаються у дослідження в різних регіонах і країнах. Відомо, що для азійської раси середня швидкість прогресування НДРЛ нижча, ніж для європейської [8], що диктує необхідність або істотно збільшувати вибірку пацієнтів, якщо планується дослідження з включенням пацієнтів і в країнах з переважно європейським населенням, і в країнах з більшістю представників азійської раси, або вимагає планування 2 схожих по дизайну досліджень, в кожне з яких будуть переважно включатися представники кожної з рас.

Мета дослідження. Провести аналіз деяких демографічних і медичних характеристик пацієнтів з поширеним і метастатичним НДРЛ в Росії та Україні при включенні в КД і порівняння цих даних із загальною, переважно європейською, популяцією хворих на НДРЛ – учасників п'яти КД, дані яких були узагальнені в роботі Wheatley-Price і співавт., опублікованій у 2010 році [9].

Матеріали та методи. Вивчено розподіл за віком, статтю, ECOG статусу, кількості супутніх захворювань і морфологічному типу НДРЛ пацієнтів з метастатичним НДРЛ, які були включені в Росії та Україні в 3 КД, проведених у 2010 – 2012 роках. У дослідження включалися хворі на будь-який морфологічний тип НДРЛ, які до включення у дослідження отримали стандартну першу лінію хіміотерапії. Всього було ретроспективно проаналізовано 512 хворих. Результати були порівняні з результатами дослідження, в яке також включалися пацієнти з усіма морфологічними варіантами НДРЛ [9].

Результати досліджень та їх обговорення. Як зазначалось, загальна кількість пацієнтів – 512, де 376 з Росії та 136 пацієнтів з України. Демографічні дані наведені у таблиці 1. Як видно з таблиці, при практично однаковому віці, майже три чверті учасників КД – чоловіки в обох країнах. Загальний стан пацієнтів за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) оцінювався переважно як 1, що відповідає практично нормі при незначних порушеннях загального стану і збереженні працездатності.

Гістологічна картина характеризувалася переважанням аденокарциноми (таблиця 2).

Таблиця 1

Демографічні показники пацієнтів

Країна	Вік пацієнтів, роки	Стать	ECOG статус	Кількість супутніх захворювань
Росія (n=376)	59,43±7,65	Ч – 73,8 % Ж – 22,2 %	0 – 14,6 % 1 – 85,4 %	6,2±2,4
Україна (n=136)	59,81±7,85	Ч – 64,2 % Ж – 35,8 %	0 – 15,2 % 1 – 84,8 %	6,67±2,2

Гістологічна характеристика НДРЛ

Країна	Аденокарцинома	Плоскоклітинний рак	Крупноклітинний рак	Інша гістологія
Росія	51 %	41 %	5 %	3 %
Україна	60 %	30 %	8 %	2 %

У дослідженні Wheatley-Price і співавт. [9] були підсумовані дані 2349 пацієнтів, які брали участь у 5 клінічних дослідженнях 3 фази і одержали першу лінію хіміотерапії у вигляді платинового дублету, 34 % пацієнтів були жінки. Середній вік склав 61 рік (34–83) для жінок і 63 роки (23–85) для чоловіків. ECOG статус 80 % пацієнтів оцінювався як 0–1, без більш деталізованого аналізу. Гістологічна картина показала переважання аденокарциноми у жінок (41 %) і плоскоклітинного раку у чоловіків (31 %). Аналіз супутніх захворювань також не проводився [9]

Рак легенів залишається найбільш частим і летальним онкологічним захворюванням у всьому світі. Так, у 2006 році НДРЛ склав 12 % випадків вперше діагностованого раку і був причиною смерті у 28 % онкологічних хворих [7]. Більше половини випадків вперше виявленого НДРЛ припадає на IV стадію. Середня тривалість життя після встановлення діагнозу у таких хворих становить 9–11 місяців. Не більше третини пацієнтів виживають більше одного року від моменту встановлення діагнозу. Висока частота патології у поєднанні з низьким виживанням обумовлює необхідність пошуку нових препаратів для хіміотерапії.

Відомо, що НДРЛ найбільш часто трапляється у віці 50–70 років, що підтверджується і в нашому дослідженні. Віковий діапазон пацієнтів становив 36–78 років. Середній вік пацієнтів, які увійшли у наш аналіз, склав 59–60 років, що відповідає середньому віку учасників КД 2–3 фази (60–64 років) [3, 5].

НДРЛ частіше спостерігається у чоловіків 61–68 років [5, 9], що також підтверджується нашими даними. При цьому, слід зазначити, що дане захворювання діагностується у жінок в більш молодому віці.

Істотний вплив на безпеку пацієнтів у процесі лікування, а також на ефективність терапії, а, отже, і на результати клінічного дослідження, може надати преморбідний фон. Будь-який хіміотерапевтичний препарат володіє тими чи іншими побічними ефектами і його використання може бути обмежено наявністю супутньої патології. Так, наприклад, препарат пеметрексед протипоказаний пацієнтам з рівнем гломерулярної фільтрації менше 40 мл/хв. Оскільки нестероїдні протизапальні

препарати (НПЗП) пригнічують каналіцеву секрецію фолатів, НПЗП слід відмінити за 2–5 днів до призначення пеметрекседу [6]. Доцетаксел, навпаки, метаболізується у печінці і величина його ниркової екскреції мінімальна (менше 5 % від введеної дози). Отже, доцетаксел можна призначати пацієнтам з нирковою недостатністю, але потрібна корекція дози при ураженні печінки [4]. У свою чергу, доцетаксел набагато частіше, ніж пеметрексед, викликає периферійну нейропатію.

Спектр безпеки досліджуваних препаратів, особливо у дослідженнях 2 фази, вивчений недостатньо. Крім того, більша кількість супутніх захворювань закономірно веде і до призначення пацієнтам препаратів супутньої терапії. Навіть за відсутності препаратів, заборонених або не рекомендованих протоколом дослідження до використання, передбачити результати взаємодії досліджуваного препарату і ліків супутньої терапії складно, або взагалі неможливо. Відповідно, включення у дослідження пацієнтів з множинною соматичною патологією може бути не виправданим з точки зору безпеки. Безсумнівно, кількість супутніх захворювань визначається повнотою обстеження пацієнта, оскільки цілий ряд захворювань виявляється лише при поглибленому лабораторному та інструментальному дослідженні (наприклад, кісти нирок при ультразвуковому дослідженні). Крім того, деякі дослідники до супутніх захворювань відносили стан, який може розглядатися як клінічні симптоми основної патології – НДРЛ (кашель, задишка, біль у грудній клітці, слабкість).

Найпоширенішим гістологічним типом НДРЛ є аденокарцинома, складова 40–50 % всіх випадків захворювання [5]. Гістологічна структура НДРЛ в країнах Східної Європи суттєво не відрізняється від описаної в літературі [9] і характеризується переважанням аденокарциноми.

Висновки. Аналіз вивчених демографічних і медичних характеристик хворих на НДРЛ – учасників КД показав, що в Росії і Україні в дослідження включається приблизно той контингент хворих, що і в інших країнах. Це свідчить про те, що включення в клінічні дослідження хворих на НДРЛ не повинно призводити до гетерогенності популяції хворих, що завжди важливо враховувати при плануванні КД.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Alatar M.L., Gold K.A., Kim E.S. Evolving treatment paradigms in non-small cell lung cancer / M.L. Alatar, K.A. Gold, E.S. Kim // Clin Oncology. — 2009. — Vol. 12. — P. 29—43.
2. Blumenstein G.R., Paulus R., Currant W.J. Phase II study of cetuximab in combination with chemoradiation in patients with stage IIIA/B non-small cell lung cancer: RTOG0324 / G.R. Blumenstein, R. Paulus, W.J. Currant // Clin Oncology. — 2011. — Vol. 29. — P. 2312—2318.
3. Clarke J., Rivory L.P. Clinical pharmacokinetics of docetaxel / J. Clarke, L.P. Rivory. // Clin Pharmacokinet. — 1999. — Vol. 36. — P. 99—114.
4. ClinicalTrials.gov. — Accessed at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NSCLC>
5. McKeage M.J., Jameson M.B. Comparative outcomes of squamous and non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in phase II studies of ASA404 (DMXAA)-retrospective analysis of pooled data / M.J. McKeage, M.B. Jameson // Thorac Dis. — 2010. — Vol. 2. — P.199—204.
6. Mita A.C., Sweeney C.J., Baker S.D. Phase I and pharmacokinetic study of pemetrexed administered every 3 weeks to advanced cancer patients with normal and impaired renal function / A.C. Mita, C.J. Sweeney, S.D. Baker // Clin Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 552—562.
7. Ozols R.F., Herbst R.S., Colson Y.L. Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention and screening — a report from the American Society of Clinical Oncology / R.F. Ozols, R.S. Herbst, Y.L. Colson // Clin Oncol. — 2007. — Vol. 25. — C. 146—162.
8. Ross S., Loh M., Tony S.M. Ethnic differences in survival outcome in patients with advanced stage non-small cell lung cancer / S. Ross, M. Loh, S.M. Tony // Thorac Oncol. — 2011. — Vol. 6. — P. 1030—1038.
9. Wheatley-Price P., Blackhall F., Lee S-M. The influence of sex and histology on outcomes in non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of five randomized trials / P. Wheatley-Price, F. Blackhall, S-M. Lee // Annals of Oncology. — 2010. — Vol. 21. — P. 2023—2028.

M.M. KOSOV, I.O. TESLENKO, M.V. BELOTSEKOVSKY

PSI CRO AG (Zug, Switzerland)

DEMOGRAPHIC AND MEDICAL CHARACTERISTICS OF CLINICAL TRIALS' SUBJECTS IN RUSSIA AND UKRAINE WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

The study analyzes demographic and medical characteristics of 512 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) IIIB–IV stages, participating in clinical trials (CT) in 2010-2012. It has been proved, that patients from Eastern European countries have demographic and medical characteristics similar to patients from the USA and Western Europe. Due to this, patients with NSCLC must be included in international clinical trials.

Key words: demographic determinants, ECOG status, non-small cell lung cancer, pulmonary adenocarcinoma, epidermoid pulmonary cancer

Стаття надійшла до редакції: 17.01.2013 р.