ИММУНОТЕРАПИЯ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ С.3

ТЕРАПИЯ BRCA-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ С.5

РОЛЬ ПЭТ-КТ В ЛЕЧЕНИИ РМЖ С.7

ПРОБЛЕМА ГИПЕРДИАГНОСТИКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СКРИНИНГА С.9

СТАНЕТ ЛИ ВСЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРОТОННОЙ? С.10

ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

Выпуск №3 • 2020

НУЖНА ЛИ НАМ ПОВТОРНАЯ ЦИТОРЕДУКЦИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ GOG-213

Председатель Российского общества клинической онкологии, Заместитель директора по научной работе, Заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, Москва

В лечении эпителиального рака яичников поздних стадий огромную роль играет возможность и полнота выполнения циторедуктивной операции, за которой следует проведение платиносодержащей химиотерапии. При первичной циторедукции в случае выполнения R0 резекции медиана продолжительности жизни у больных IIIC-IV стадий превышает 5 лет. Все это делает актуальным вопрос о целесообразности выполнения вторичной циторедукции в случае возникновения рецидива. Может ли активная хирургическая тактика, предполагающая максимальное удаление всех проявлений рецидива, повысить эффективность последующей химиотерапии и увеличить как медиану времени до прогрессирования, так и общую продолжительность жизни? Ретроспективные исследования показали, что отдельные больные выигрывают при таком подходе, особенно в случае полной циторедукции.

Изучением этого вопроса в течение длительного времени занималась Немецкая гинекологическая группа (AGO), которая проанализировала свой опыт хирургического лечения рецидива и выявила 3 предсказывающих полную циторедукцию фактора при возникновении платиночувствительного рецидива: полная первичная циторедукция, общий функциональный статус ECOG 0 и асцит объемом не более 500 мл. Эти предсказывающие факторы были затем валидированы в проспективном исследовании DESKTOP II, в которое было включено 516 больных с первым рецидивом заболевания [3]. Из них у 261 (51%) пациентки имелись все три фактора, предсказывающих полную цитредукцию. Операция была выполнена 129 больным, частота полной циторедукции составила 76%. Авторы сделали вывод о хорошей предсказывающей способности трех вышеуказанных факторов.

Рандомизированное исследовании DESKTOP III ставило задачу оценить целесообразность и возможность выполнения полной циторедукции при возникновении первого рецидива заболевания. В исследование DESKTOP III включались больные с первым платиночувствительным рецидивом и наличием всех предсказывающих полную циторедукцию факторов AGO, которые были рандомизированы в группу химиотерапии или оперативного лечения с последующей химиотерапией. Основным критерием эффективности была продолжительность жизни, вторичными – время до прогрессирования, частота полной циторедукции и хирургические осложнения. В исследование было включено 407 больных, из которых серозный рак был диагностирован у 80%, первоначально стадия болезни была IIIB-IV у 75%, 90% получали в первой линии производные платины и таксаны, медиана времени до прогрессирования составила 20 мес. Группы были сбалансированы по данным прогностическим факторам и 90% больных в каждой группе получали химиотерапию производными платины и таксанами. Из 204 больных, рандомизированных в группу хирургического лечения, у 12 (6%) она не была выполнена. Медиана продолжительности операции составила 220 (150-300) мин., частота полной циторедукции – 72,5%. У 33% больных для этого потребовалось выполнить резекцию кишки и у 3% – выведение колостомы, средняя кровопотеря составила 250 мл. Из отдаленных результатов была представлена только медиана времени до прогрессирования, которая составила 19,6 мес. в группе оперативного лечения и 14,0 мес. в группе только химиотерапии (HR=0,66; p<0,001). При этом у больных с неполной циторедукцией медиана времени до прогрессирования составила 13,7 мес., а при достижении полной циторедукции – 21,2 мес., или 7,5 мес. выигрыша по сравнению с группой, получавшей только химиотерапию. Это соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 44% (HR=0,56; p<0,0001).

Авторы сделали вывод, что выполнение повторной циторедуктивной операции у больных с первым платиночувствительным рецидивом и наличием всех трех факторов AGO, предсказывающих выполнение полной циторедукции, достоверно увеличивает время до прогрессирования по сравнению с химиотерапией. Польза от комбинированного подхода отмечена только у 72,5% больных, которым удалось выполнить полную циторедукцию. Этот метод лечения может использоваться в учреждениях с опытом выполнения и высокой частотой полных циторедукций. Одновременно требуется тщательная селекция больных по своему функциональному состоянию и наличию факторов AGO, предсказывающих выполнение полной циторедукции.

Продолжение на стр. 6

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ PD-L1 МЕТОДОМ ПЦР ИЛИ МЕТОДОМ ИММУНОГИСТОХИМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО: РЕЗУЛЬТАТЫ КРУПНЕЙШЕГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ CLOVER, ПРОВЕДЕННОГО RUSSCO

В журнале Scientific Reports – Nature опубликованы результаты крупнейшего в мире исследования, в котором изучается метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в тестировании PD-L1 у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Исследование CLOVER (Клевер) было проведено Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) с участием известнейших в стране молекулярных биологов и патологов.

Оценка экспрессии PD-L1 является «золотым» стандартом диагностики до проведения первой линии терапии ингибиторами контрольных точек у больных распространенным НМРЛ без активирующих мутаций. Также появляются новые данные о значении оценки экспрессии в последовательной терапии.

В настоящее время экспрессия PD-L1 определяется с помощью иммуногистохимического метода. Проблема заключается в том, что для иммуногистохимии могут использоваться различные диагностические антитела (22C3,SP142, SP263), разное оборудование и системы подсчета позитивных клеток. Всё это требует исключительной квалификации патолога, вносит определенную путаницу и усложняет процесс диагностики. Кроме того, учитывая, что экспрессия PD-L1 изучается в иммуногистохимической лаборатории после оценки активирующих мутаций в молекулярно-генетической лаборатории, интервал от поступления блока до получения результата существенно увеличивается.

RUSSCO предложило оптимизировать этот алгоритм, сравнив результаты оценки экспрессии PD-L1 методом ПЦР, которым определяются и активирующие мутации, со стандартными методами иммуногистохимии. Для этого были выбраны парафиновые блоки 500 больных НМРЛ и проведено 1.419 тестирований PD-L1 с помощью ПЦР, иммуногистохимии с клонами 22C3, SP142 и SP263. Каждый блок оценивался всеми методами, затем происходило сравнение результатов – насколько произошло совпадение.

Высокая экспрессия РНК (PD-L1 позитивный тест) была выявлена методом ПЦР у 43% больных, при этом экспрессия PD-L1, оцененная иммунногистохимическими методами, была выявлена у 21-69% пациентов. К сожалению, по числу позитивных PD-L1 случаев ПЦР и иммуногистохимия отличались. Низкая корреляция между ПЦР и всеми иммуногистохимическими клонами была определена в исследовании. Тем не менее, если пациент был PD-L1 негативный по результатам иммуногистохимии, то вероятность негативного теста ПЦР составляла 92-99%. Следовательно, можно предположить, что на первом этапе во время оценки активирующих мутаций в молекулярно-генетической лаборатории проведение дополнительного теста PD-L1 может сократить необходимость в последующем PD-L1 тестировании у половины ПЦР/PD-L1-негативных пациентов. В случае выявления позитивного теста ПЦР/PD-L1 пациенту потребуется дальнейшее иммуногистохимическое исследование. Данная гипотеза требует уточнения в проспективных исследованиях с применением ингибиторов контрольных точек.

Еще одной находкой в исследовании CLOVER было совпадение результатов иммуногистохимии, выполненной с использованием клонов 22C3 и SP263, с критериями оценки для первой линии терапии. Подобные результаты корреляции были показаны и в других исследованиях.

Дальнейший анализ результатов исследования CLOVER с определением чувствительных точек, при которых экспрессия PD-L1 методом ПЦР может совпадать с результатом иммуногистохимии, продолжится.

RUSSCO выражает благодарность и глубочайшую признательность коллективу авторов, которые внесли большой вклад в организацию и проведение исследования!

Источник: *Ilya Tsimafeyeu, Evgeny Imyanitov, Larisa Zavalishina, Grigory Raskin, Patrisia Povilaitite, Nikita Savelov, Ekaterina Kharitonova, Alexey Rumyantsev, Inna Pugach, Yulia Andreeva, Alexey Petrov, Georgy Frank, Sergei Tjulandin. Agreement between PDL1 immunohistochemistry assays and polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer: CLOVER comparison study. Sci Rep. 2020; 10(1): 3928. Published: 2020 Mar 3.*

КИТРУДА®

меняет представления о выживаемости

Показания к применению препарата Китруда®[1]

- Рак легкого*
- Меланома
- ПКР
- кЛХ
- РШМ
- Опухоли с MSI-H
- Рак головы и шеи
- Уротелиальный рак
- Рак желудка
- ГЦР

* Препарат Китруда имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-061119
Торговое название: Китруда®. **МНН** – пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению: Меланома -** лечение взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов после хирургического лечения. **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) -** в комбинации с х/терапией (препарат платины и пеметрексед) в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ; в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK). В качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥1%, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥1% опухолевыми клетками, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты первично должны получить соответствующую специфическую терапию. **Мелкоклеточный рак легкого -** для пациентов с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого, которые ранее получали две или более линии терапии. **Рак головы и шеи -** рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)** – у взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более линий предшествующей терапии. **Уротелиальная карцинома -** местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома при невозможности проведения химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD L1 (CPS ≥10) или при невозможности проведения химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины. **Рак желудка -** рецидивирующая местно-распространенная или метастатическая аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (CPS ≥1) при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетной терапии препаратами анти-HER2/neu. **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** – у пациентов с распространенными опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию. **Гепатоцеллюлярная карцинома** – при прогрессировании на анти-ангиогенной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). **Рак шейки матки -** рецидивирующий или метастатический рак шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии. **Почечно-клеточный рак** – в комбинации с акситинибом показан в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР). **Противопоказания**: Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания **Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. **Побочное действие:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 4948 пациентов с распространенной меланомой, меланомой 3-й стадии после хирургического лечения (адъювантная терапия), НМРЛ, кЛХ, уротелиальной карциномой или раком головы и шеи. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 10%) при применении препарата Китруда® были утомляемость (34,1%), сыпь (22,7%), тошнота (21,7%), диарея (21,5%) и зуд (20,2%).. Большинство сообщенных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с химиотерапией изучалась в клинических исследованиях у 791 пациента с НМРЛ В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (49%), анемия (48%), усталость (38%), запор (34%), диарея (31%), нейтропения (29%) и снижение аппетита (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), снижение аппетита (30%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%), тошнота (28%). Данные по **иммуноопосредованным нежелательным реакциям** основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз – 10,4%, гипертиреоз – 4,0%, пневмонит – 3,7%, колит – 2,0%, гепатит – 0,8%, гипофизит – 0,6%, нефрит – 0,3%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые кожные реакции – 1,3%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%.
RU-KEY-00265_12.2019

ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00311_01.2020

ИММУНОТЕРАПИЯ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Хохлова Светлана Викторовна
Заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, Москва

Иммунная система является ключевым медиатором в процессе гибели опухоли. Однако злокачественные клетки могут уклоняться от иммунного ответа через ряд механизмов, включая активацию иммуносупрессии, приводя к нерегулируемому росту опухоли. Блокада контрольных иммунных точек высвобождает Т-клеточно-негативную костимуляцию, что позволяет активировать противоопухолевый Т клеточный ответ, в результате которого происходит распознавание и уничтожение опухоли [1]. Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4 (CTLA-4) и рецептор запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) действуют как отрицательные регуляторы, ослабляя нормальную активацию Т-клеток. Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности активированного Т-лимфоцита и ингибирует иммуносупрессивные лиганды PD-1 (PD-L1/PD-L2), которые экспрессируются опухолевыми клетками [2]. В отличие от меланомы, рака легкого и колоректального рака [3-5], иммунотерапия в монорежиме не демонстрирует высокую противоопухолевую активность при распространенных опухолях гинекологического тракта [6-8].

Что такое микросателлитная нестабильность

У человека существует сложная система, исправляющая нарушения в ДНК, которые возникают достаточно часто. Одним из таких механизмов является система репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system – MMR), которая ответственна за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК. За работу системы репарации неспаренных оснований ДНК отвечают 6 генов: MSH2, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MLH3. Наличие герминальных мутаций в этих генах приводит к развитию синдрома Линча. Чаще встречается другой, ненаследственный механизм формирования дефицита MMR (dMMR), в подавляющем большинстве случаев заключающийся в метилировании промотера MLH1 в самой опухоли. В результате dMMR появляется большое число мутаций со сдвигом рамки считывания, что приводит к формированию стоп-кодонов и синтезу нефункциональных белков. Микросателлиты представляют собой короткие последовательности в ДНК из 1-5 оснований, повторяющиеся до нескольких десятков раз. Микросателлиты встречаются и в норме, однако при dMMR их число увеличивается, что и может быть выявлено. Понятия dMMR и микросателлитная нестабильность (MSI) описывают один и тот же процесс. Микросателлитную нестабильность оценивают двумя методами – методом ПЦР и иммуногистохимическим [9].

При определении методом ПЦР выделяются 3 варианта MSI: MSI-H (высокий уровень MSI), когда ≥2 маркеров нестабильны, MSI-L (низкий уровень MSI), когда нестабилен 1 маркер, и MSS (стабильный уровень), когда стабильны все маркеры. Значение низкого уровня MSI до сих пор четко не установлено, и этих пациентов расценивают как больных с MSS опухолями. Вторым вариантом диагностики dMMR является иммуногистохимическое исследование (ИГХ), когда в опухоли изучается экспрессия белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка устанавливается дефицит MMR. Обе методики демонстрируют высокую (>95%) конкордантность и являются в сложных случаях взаимодополняющими, так как существуют редкие варианты нарушения MMR, диагностируемые только ПЦР или только ИГХ. При раке эндометрия MSI-h/dMMR встречается у 48,2% пациенток с метастатическим процессом и может отличаться от первичной опухоли. В основном в таких опухолях отмечаются недифференцированные или смешанные гистологические варианты с высоким уровнем содержания опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Часто опухоль локализуется в нижних сегментах матки. Но по данным многочисленных исследований прогноз пациенток с MSI-h/dMMR не отличается от больных с опухолями без нарушений в системе репарации ДНК [10,11].

Рак эндометрия и иммунотерапия

По данным статистики, в 2019 г. было диагностировано 62 000 новых случаев рака эндометрия в мире и, что особо настораживает, прогнозируется рост как заболеваемости, так и смертности со скоростью 1-2% в год [12].

Рак эндометрия – генетически гетерогенное злокачественное новообразование, состоящее из четырех различных фенотипов: POLE ультрамутации, гипермутация микросателлитной нестабильности (MSI), низкая копийность генов и высокая копийность генов [13]. Молекулярная характеристика рака эндометрия имеет большое значение для обоснования использования ингибиторов контрольных точек в этой злокачественной опухоли. В результате дефектной системы репликации ДНК, появления POLE-инактивирующих мутаций и дефекта в системе репарации неспаренных оснований ДНК (MMR) (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) происходит значительное увеличение мутационной нагрузки опухоли [14], котороое коррелирует с высоким уровнем неоантигенов и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL). Это создает определенное микроокружение опухоли, которое является благоприятным для иммунологического ответа [15]. Большинство рецидивов рака эндометрия имеют либо низкую копийность генов, либо высокую копийность с высокой микросателлитной стабильностью (MSS) опухоли, которые часто являются резистентными для лечения. И разработка новых подходов к лечению именно этой группы больных на сегодня является самой актуальной.

Монотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек

В 2017 году в рамках 2 фазы исследования изучали активность пембролизумаба при 12 различных типах опухолей с дефицитом репарации ДНК (dMMR), в том числе были и больные раком эндометрия (N=15), где эффективность терапии была очень впечатляющей и составила 53% [8]. Это исследование также показало, что дефицит MMR является биомаркером ответа на лечение, предлагая новый вариант терапии для злокачественных опухолей с дефицитом MMR.
С 2017 года пембролизумаб одобрен для лечения распространенных форм опухолей с dMMR/MSI-H, ранее получавших лечение, включая и рак эндометрия [16]. Также пембролизумаб и анти-PD-L1 препарат атезолизумаб изучались при раке эндометрия у 24 пациенток с PD-L1-положительном статусом опухоли, независимо от MSI статуса, и эффективность этих препаратов составила всего 13% [17, 18]. Во 2 фазе исследования при распространенном раке эндометрия (N=23) применяли монотерапию ниволумабом с эффективность лечения в 23%, независимо от MSI статуса [19].

Также в 1/2 фазе исследования изучался препарат достарлимаб (анти-PD-1) у 125 больных прогрессирующим раком эндометрия, где клинический ответ независимо от MSI статуса составил 29,6%. Частота ответов в группе MSI-H и MSS составила 48,8% и 20,3% соответственно. С последующим наблюдением в течение 10 месяцев 84% пациенток все еще находились на лечении, и медиана продолжительности ответа (DOR) не была достигнута [20].

Во 2 фазе исследования ингибиторы PD-L1 авелумаб (N=31) и дурвалумаб (N=70) показали объективный ответ 26,7% и 43% у пациенток с dMMR и 6,25% и 3% со стабильным статусом MMR у пациенток распространенным раком эндометрия соответственно [21, 22]. Также в настоящее время продолжаются исследования монотерапии ингибиторов контрольных точек при рецидивирующем раке эндометрия – ниволумаба и пембролизумаба. В обоих исследованиях производится селекция пациентов в соответствии с MSI, POLE, или dMMR статусом.
Скромные ответы монотерапии ингибиторов контрольных точек подчеркивают общий принцип, что иммуногенность и противоопухолевые ответы зависят в значительной степени от мутагенности опухоли и, следовательно, изменить иммунологический ответ можно в сочетании иммунотерапии с комбинированной терапией.

Комбинация ингибиторов контрольных точек с другими методами лечения

Недавно FDA зарегистрировало по ускоренному типу комбинацию перорального ингибитора мультикиназ ленватиниба (VEGFR1-3, FGFR 1-4, KIT, RET, PDGFRa) и пембролизумаба для лечения распространенного рака эндометрия, прогрессирующего после предшествующей терапии без MSI-H/dMMR. Эта регистрация была основана на впечатляющих результатах исследования KEYNOTE-146, 1b/2 фазы исследования, в котором приняли участие 108 пациенток (94 со стабильным MMR; 11 с дефицитом MMR). Объективный ответ на 24 неделе по irRECIST составил 36,2% и 63,6% для стабильного MMR и дефицитного MMR когорты соответственно. Объективный ответ и продолжительность ответа по независимому радиологическому анализу согласно RECIST 1.1 были 38,3% и не достигнуто для стабильного MMR и 63,6% и не достигнуто для когорт дефицитного MMR соответственно. При медиане наблюдения 18,7 месяца эффективность лечения была зафиксирована у пациентов независимо от статуса MSI, статуса PD-L1 или гистологии [7]. Серьезные побочные эффекты, связанные с лечением были отмечены у 16 (30%) пациентов, и была зарегистрирована одна смерть, связанная с лечением (внутричерепное кровотечение). Наиболее частыми нежелательными явлениями были гипертензия (31 [58%]), усталость (29 [55%]), диарея (27 [51%]) и гипотиреоз (25 [47%]). Наиболее распространенными видами токсичности 3 степени, связанными с лечением, были гипертензия (18 [34%]) и диарея (четыре [8%]). Только пять (9%) пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов.

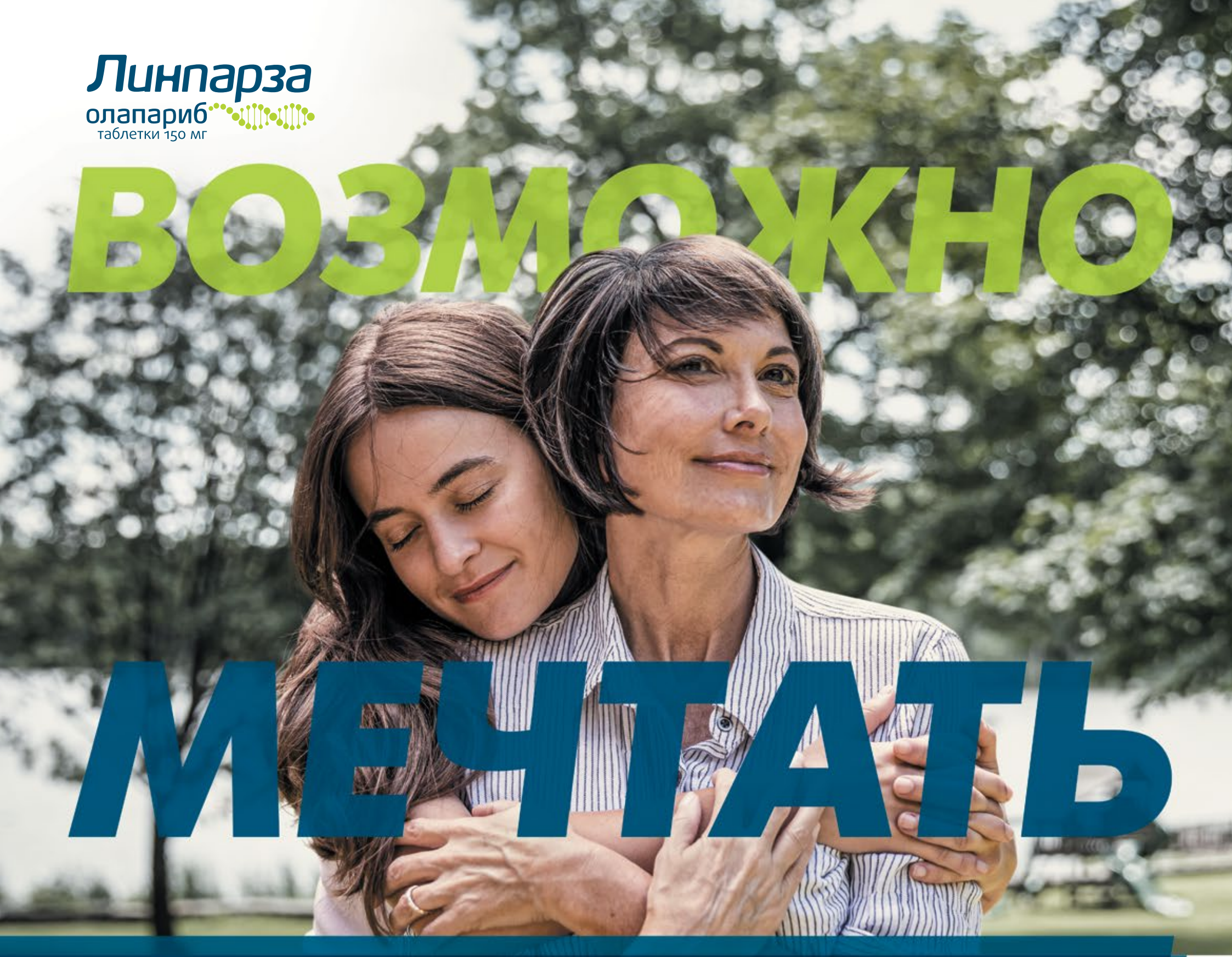
В настоящее время проводится 3 фаза исследования ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с доксорубицином или еженедельным паклитакселом в поздних линиях лечения рака эндометрия, а также в первой линии лечения продолжается исследование ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с карбоплатином и паклитакселом.
Промежуточные результаты продолжающегося исследования 2 фазы дурвалумаба и тремелимумаба (анти-CTLA-4) в сравнении с одним дурвалумабом при рецидивирующем раке эндометрия независимо от статуса MMR (86% пациентов в каждой когорте были со стабильным статусом MMR) демонстрируют скромные результаты лечения: объективный ответ монотерапии дурвалумабом составил 14,8% и 11,1% при комбинации дурвалумаба с тремелимумабом [23].

Заключение

До недавнего времени стандартом лечения распространенных форм рака эндометрия и рецидивов являлись монотерапия цитостатиками и гормонотерапия с медианой выживаемости без прогрессирования всего 1,0-3,2 месяца. Но с выявлением ряда биомаркеров подход к лечению такого резистентного к терапии рака, как рак эндометрия, существенно изменился: при опухолях с высокой мутационной нагрузкой (dMMR/MSI-H) ингибитор контрольных точек пембролизумаб продемонстрировал высокую эффективность лечения.

Но доля пациентов со стабильным статусом MMR остается очень высокой, и для этой группы больных лечение комбинированной терапией ленватиниба с пембролизумабом является очень перспективным.

Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb (раздел «Новости онкологии»)



ЛИНПАРЗА® – единственный PARP-ингибитор, одобренный в России к применению в качестве поддерживающей монотерапии ВПЕРВЫЕ выявленного распространенного рака яичников с мутацией в генах BRCA1/2 с ответом на ПЕРВУЮ ЛИНИЮ химиотерапии[1,2]

Включение препарата ЛИНПАРЗА® в схему терапии значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациенток с впервые выявленным распространенным раком яичников с мутацией в генах BRCA1/2 и снижает риск прогрессирования или смерти на 70% по сравнению с плацебо[3-5]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЛИНПАРЗА®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг. Торговое название препарата: Линпарза®. **Международное непатентованное название:** олапариб. **Регистрационный номер:** ЛП-005941 от 26.11.2019. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** *Рак яичников.* Линпарза® показана в качестве монотерапии: поддерживающая монотерапия впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающая монотерапия платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. *Рак молочной железы.* Линпарза® показана в качестве монотерапии: метастатический HER2-негативный рак молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациям и в генах *BRCA*, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени тяжелой степен и (класс С по шкале Чайлда-Пью); дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторам и изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. Олапариб противопоказан при беременности из-за его тератогенного и генотоксичного потенциала. Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать контрацепцию во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата Линпарза®. **Способ применения и дозы:** Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** Монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (CTCAE)), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней CTCAE представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – очень часто, нейтропения – часто, лейкопения – часто, тромбоцитопения – часто, лимфопения – нечасто. Нарушения метаболизма: снижение аппетита – нечасто. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение – нечасто. Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель – нечасто, одышка – часто. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея - часто. боль в верхней части живота, стоматит – нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) – часто. Результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови – нечасто.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-005941 от 26.11.2019.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-005941 от 26.11.2019. **2.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (капсулы, 50 мг) с учетом изменения 2. Регистрационное удостоверение ЛП-003716 от 11.07.2016 с изменениями от 18.03.2019. **3.** Du Bois A et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(17):1320–1329. **4.** Kormakz T et al. Review of the current role of targeted therapies as maintenance therapies in first and second line treatment of epithelial ovarian cancer; in the light of completed trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;98:180–188. **5.** Moore K et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495–2505.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

LYN_RU-6676 Дата одобрения: 03.02.3030 Дата истечения: 03.02.2022

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

ОЛАПАРИБ У БОЛЬНЫХ С ПЛАТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ РЕЦИДИВОМ BRCA-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ SOLO3

Ранее в клиническом исследовании 2 фазы авторы показали, что олапариб в капсулах является более эффективным препаратом по сравнению с пегилированным липосомальным доксорубицином у больных платинорезистентным или частично платиночувствительным рецидивирующим раком яичников с мутациями BRCA. Задачей рандомизированного исследования 3 фазы SOLO3 была оценка эффективности олапариба в таблетках в сравнении с неплатиновой химиотерапией у пациенток с платиночувствительным рецидивом BRCA-положительного рака яичников, которые ранее получили не менее двух линий платиносодержащей химиотерапии.

266 женщин были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу олапариба (таблетки 300 мг, дважды в день) или в группу неплатиновой химиотерапии на выбор врача (пегилированный липосомальный доксорубицин, паклитаксел, гемцитабин или топотекан). Первичной конечной точкой была частота объективных ответов. Дополнительным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Частота объективных ответов оказалась достоверно выше в группе с олапарибом и составила 72,2% по сравнению с 51,4% в группе химиотерапии (P=0,002). В подгруппе пациенток, получивших только 2 линии предшествующей химиотерапии, частота ответов была еще выше – 84,6% и 61,5% соответственно. Медиана ВБП составила 13,4 мес. в группе олапариба и 9,2 мес. в группе химиотерапии (HR=0,62; P=0,013). Профиль нежелательных явлений соответствовал ранее установленной токсичности для олапариба и химиотерапии.

Авторы делают вывод, что олапариб приводил к статистически и клинически значимым улучшениям частоты объективных ответов и ВБП по сравнению с неплатиновой химиотерапией и может быть рекомендован в этой популяции больных раком яичников.

Источник: *Richard T. Penson, et al. Journal of Clinical Oncology. Published online before print February 19, 2020.*

ОБРАЩЕНИЕ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ ПРОЕКТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ Е.Н. ИМЯНИТОВА К ЕГО УЧАСТНИКАМ

Дорогие коллеги!

Мы рады сообщить вам о том, что с 3 февраля 2020 года база данных Национальной программы Российского общества клинической онкологии «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации» перенесена на собственную платформу RUSSCO.

Программа реализуется с 2011 года, и она продолжает развиваться. Ее новый этап модернизации – переход на интернет-ресурс, поддерживаемый RUSSCO, – является логичным продолжением данного проекта.

Мы выражаем признательность ООО «Региональная Система Медицинской Информатизации» (РСМИ) за техническую поддержку Программы в 2019 году.

Новая платформа уже работает в полном объеме. Она позволяет размещать в ней заявки на тестирование в обычном режиме. При возникновении вопросов звоните на горячую линию или пишите на электронную почту, указанную в разделе контактной информации на сайте www.cancergenome.ru.

Научный руководитель проекта:
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. Евгений Наумович Имянитов,
руководитель отдела биологии опухолевого роста
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
заведующий кафедрой медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,
профессор кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА

Тюляндина Александра Сергеевна
Старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Председатель Комитета молодых онкологов RUSSCOjr, член Комитета молодых онкологов ESMO, доктор медицинских наук, MSc, Москва

На ASCO 2019 были доложены результаты исследования SOLO3 [1]. В данной работе было показано, что монотерапия олапарибом у больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников позволяет достичь большего числа объективных эффектов (первичная конечная точка) по сравнению с монотерапией неплатиновыми агентами. Также авторы продемонстрировали, что достоверно увеличивается медиана времени без прогрессирования (ВБП) в группе больных, получавших PARP ингибитор в качестве линии терапии, по сравнению с группой контроля. Однако различия нивелировались при оценке ВБП2, т.е. прогрессирования после последующей линии лечения.

В рекомендациях NCCN уже зарегистрирована комбинация нирапариб и бевацизумаб у больных с платиночувствительными рецидивами рака яичников (исследование AVANOVA2), где было показано, что такая схема терапии эффективнее, чем монотерапия одним нирапарибом [2]. Вероятнее всего олапариб в монорежиме, который уже зарегистрирован в США в качестве линии терапии при платинорезистентном рецидиве рака яичников, скоро станет возможной опцией при платиночувствительном рецидиве.

Что меня смущает в исследовании SOLO3, так это то, что контрольной группой выступает монотерапия неплатиновым агентом, которая не является стандартом лечения этой категории больных. Интереснее было бы посмотреть, равнозначны ли терапия PARP ингибитором и химиотерапии на основе комбинации с препаратом платины. Вероятно, что PARP ингибиторы могут проиграть одному из самых эффективных препаратов при лечении рака яичников – платине. Тем более этично ли трети больных с рецидивом рака яичников со светлым промежутком более 12 мес. исключать препараты платины из схемы лечения? Авторы исследования базируются на теории, что часть больных, а в исследовании SOLO3 это 2/3 пациенток, являются условно платиночувствительными, т.е. светлый промежуток составляет 6-12 мес. Цель назначения такой терапии может позволить увеличить бесплатиновый интервал. Однако эта теория была развенчана на ASCO в 2016 г. В исследование MITO8 были включены пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников в интервале 6-12 мес., которые были рандомизированы в два рукава: 1) химиотерапия на основе платиновой комбинации, при последующем прогрессировании монотерапия неплатиновым агентом; 2) и, наоборот, химиотерапия на основе неплатинового агента с последующей терапией на основе комбинации с платиной [3]. Исследование было закрыто досрочно в связи с полученными предварительными результатами. Начало терапии с неплатинового агента достоверно уменьшало как ВБП, так ВБП2, и практически достоверно (p=0,06) снижало продолжительность жизни. В связи с полученными данными подход начинать с неплатиновой терапии при платиночувствительном рецидиве 6-12 мес. был исключен из рутинной практики. При наличии платиночувствительного рецидива необходимо назначать комбинацию на основе платиновых производных.

Теперь сконцентрируемся на больных раком яичников с мутацией BRCA1/2, для которых препараты платины в качестве линии лечения являются наиболее эффективными. В работе Alsop K. с соавторами было показано, что назначение препаратов платины у больных с мутацией BRCA1/2 эффективно не только при платиночувствительных, но и при платинорезистентных рецидивах [4]. Уже есть данные, что пациентки с рецидивом рака яичников в интервале 3-6 мес. вне зависимости от мутации BRCA1/2 после платиносодержащей химиотерапии имеют больший объективный ответ по сравнению с монотерапией неплатиновым агентом. Исследователи предлагают пересмотреть понятие о платинорезистентности [5]. Данные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина были продемонстрированы на ASCO 2019, где было показано, что максимально длительное использование химиотерапии на основе платины до достижения истинной платинорефрактерности у больных с мутацией BRCA1/2 позволяет улучшить отдаленные результаты лечения данной категории больных [6].

На мой взгляд, наиболее эффективной терапией для больных с мутацией BRCA1/2 и платиночувствительным рецидивом остается комбинация с производными платины. В настоящий момент у нас нет доказательной базы, что существует более эффективное лечение. Монотерапия PARP ингибиторами в качестве линии лечения при платиночувствительном рецидиве может иметь место, например, в ситуации, когда у пациентки развивается аллергическая реакция на все препараты платины и режимы введения с десенсибилизацией оказываются неэффективными.

В заключение хочется отметить, что в исследовании SOLO3 было показано, что чем на более ранней линии больные получали олапариб в качестве лечения, тем у большего числа пациенток наблюдался объективный ответ. Это еще раз демонстрирует, что раннее назначение PARP ингибитора позволяет улучшать результаты лечения больных раком яичников. И, на мой взгляд, самым эффективным ранним назначением олапариба является его использование в качестве поддерживающей терапии после первой линии химиотерапии (на основании данных исследования SOLO1).

Источники:

1. Penson RT, Valencia VR, Cibula D, at al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. JCO 2020. ascopubs.org/journal/ jco on February 19, 2020. DOI: doi.org/10.1200/JCO.19.02745.

2. Mirza MR, MD, Lundqvist EA, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2. Lancet Oncol. 2019 Oct; 20(10): 1409-1419.

3. Pignata S, Scambia G, Bologna A, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. J Clin Oncol. 2017 Oct 10; 35(29): 3347-3353.

4. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012; 30: 2654-2663.

5. Lindemann K, Gao B, Mapagu C, et al. Response rates to second-line platinum-based therapy in ovarian cancer patients challenge the clinical definition of platinum resistance. Gynecol Oncol. 2018 Aug; 150(2): 239-246.

6. Tyulyandina A, Filipenko M, Rumyantsev A, et al. Impact of BRCA mutation status and time to platinum resistance on patients with advanced ovarian cancer. JCO. 2019. 37(15), abstr. 5561.

Начало на стр. 1

Исследование продолжается для определения основного критерия эффективности – продолжительности жизни.

Столь позитивные результаты вторичной циторедукции при строгом отборе больных стимулировали многих специалистов рассматривать возможность хирургического подхода перед назначением системной химиотерапии у больных с первым платиночувствительным рецидивом. В частности, в Онкоцентре была создана группа по хирургическому лечению рецидивов рака яичников. В нее вошли радиологи, хирурги различных специальностей, в том числе онкогинекологи, специалисты по лекарственной терапии. Группа обсуждала каждую больную с рецидивом на предмет возможности выполнения первичной циторедукции в объеме R0. Такая совместная работа позволила, с одной стороны, избежать неоправданной хирургической активности и, с другой стороны, избыточного консерватизма, предполагающего только системное лечение. Опыт работы нашей группы дал нам четкую убежденность, что только строгий отбор больных, основанный на критериях AGO, является ключевым фактором успеха хирургического лечения.

В ноябре 2019 года были опубликованы результаты рандомизированного исследования GOG-213 по изучению роли оперативного вмешательства у больных эпителиальным раком яичников с первым рецидивом. В это исследование, проведенное в США, Южной Корее и Японии, включались больные с платиночувствительным (светлый промежуток более 6 мес.) рецидивом заболевания с функциональным состоянием 0-2 по шкале GOG/ECOG. У этих больных должна быть зафиксирована полная клиническая регрессия (нормализация CA-125 и отсутствие радиологических признаков болезни по данным КТ или МРТ) после окончания первой линии системной терапии. Больные с наличием диффузного карциноматоза, асцита, внебрюшинных метастазов в исследование не включались. Больные были рандомизированы в группу вторичной циторедуктивной операции с последующей платиносодержащей химиотерапией или в группу химиотерапии только. На этапе проведения химиотерапии и после ее окончания больные могли получать бевацизумаб в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни, измеряемая от момента рандомизации до даты смерти от любой причины. Дополнительно оценивались время до прогрессирования, 30-дневная послеоперационная смертность и осложнения, токсичность проводимой терапии, качество жизни.

За период 2007-2017 гг. было включено 485 больных в основном с серозным раком (78%), в относительно молодом возрасте (58% больных были моложе 60 лет). Медиана интервала свободного от введения платины после окончания первой линии составила 20,4 и 18,8 мес. в группах хирургии и системной терапии только. Все больные получали платиносодержащую химиотерапию (69% больных получали карбоплатин и паклитаксел, у 84% к химиотерапии был добавлен бевацизумаб), медиана интервала от рандомизации до начала химиотерапии составила 40 дней в группе операции и 7 дней в группе химиотерапии. Смертельные исходы, обусловленные проводимым лечением, были отмечены у 3 и 2 пациенток в группах хирургии и только системной терапии соответственно. Отмечено достоверное ухудшение качества жизни немедленно после операции в группе хирургии, в дальнейшем не было отмечено разницы в показателях качества жизни между двумя группами. При медиане наблюдения за больными 48 мес. медиана общей продолжительности жизни в группе хирургии составила 50,6 мес. и 64,7 мес. в группе химиотерапии, что соответствует недостоверному увеличению риска смерти на 29% в группе хирургии (HR=1,29; p=0,08). Показатель 3-летней выживаемости составляет 67% и 74% соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 18,9 и 16,2 мес. в группе хирургии и только химиотерапии, что соответствует недостоверному снижению риска прогрессии на 18% в группе хирургии. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 29% и 20%. При подгрупповом анализе безрецидивной выживаемости от выполнения операции выигрывали больные с отличными от серозного рака гистологическими подтипами, наличием рецидива по брюшине, получавшие послеоперационно химиотерапию карбоплатином, паклитакселом и бевацизумабом. Подгрупповой анализ общей выживаемости свидетельствует об отсутствии выигрыша при выполнении вторичной циторедукции в анализируемых группах.

При выполнении операции полная циторедукция была достигнута у 150 (62,5%) из 250 оперированных больных, что сопровождалось достоверным увеличением медианы времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни по сравнению с пациентами, у которых была выполнена неполная циторедукция. При сравнении результатов лечения больных с полной циторедукцией после операции и группой химиотерапии отмечается достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования с 16,2 до 22,4 мес. в группе операции (достоверное снижение относительного риска прогрессирования на 38%) и отсутствие выигрыша по показателю общей выживаемости: 56,0 мес. в группе полной циторедукции и 64,7 мес. в группе химиотерапии (недостоверное увеличение относительного риска смерти на 3%). Одновременно больные с неполной циторедукцией демонстрировали худшие отдаленные показатели по сравнению с группой системной химиотерапии.

Авторы исследования GOG-213 делают вывод, что выполнение вторичной циторедуктивной операции не улучшает результаты лекарственной терапии больных с первым платиночувствительным рецидивом. Нам же кажется, что результаты исследования GOG-213 лишь подтверждают вывод исследования DESKTOP III, что имеет смысл оперировать больных с рецидивом только в том случае, если хирург уверен в достижении полной циторедукции. Критерии включения GOG-213 были более свободными по сравнению с DESCTOP III, куда включались больные, которым была выполнена первичная полная циторедукция. Наличие полного объективного ответа на момент окончания первичного лечения в исследовании GOG-213 делает возможным включение больных после интервальной циторедукции и не достигших после операции статуса R0. Кроме того, в исследование GOG-213 включали больных с наличием симптомов рецидива (статус ECOG 1-2), в то время как в исследование DESCTOPE III разрешалось включение больных без симптомов заболевания (ECOG 0). Вероятно, это было основной причиной снижения частоты выполнения полной циторедукции рецидива, о чем свидетельствуют полученные результаты: 72,5% и 62,5% полных циторедукций в исследованиях DESKTOP III и GOG-213 соответственно. В исследование DESKTOP III не включались больные с наличием асцита, в то время как в исследовании GOG-213 не было прямого запрета на наличие асцита. Создается впечатление, что, в отличие от исследования DESKTOP III, где существовали четкие критерии отбора больных, в исследовании GOG-213 решение о возможности операции базировалось на мнении оперирующего хирурга.

Таблица 1. *Результаты исследования GOG-213.*

Все больные (n=485)	Химиотерапия	Операция + химиотерапия	HR
OS	64,7 мес.	50,6 мес.	1.29
PFS	16,2 мес.	18,9 мес.	0,82
Оперированные	**Полная циторедукция**	**Неполная циторедукция**	**HR**
OS	56,0 мес.	37,8 мес.	0,61
PFS	22,4 мес.	13.1 мес.	0,51

HR – относительный риск; OS – медиана общей продолжительности жизни; PFS – медиана времени до прогрессирования.

Таблица 2. Сравнение показателей PFS в исследованиях DESCTOPE III и GOG-213.

	DESKTOP III	GOG-213
Химиотерапия	14,0 мес.	16,2 мес.
Операция + химиотерапия	19,6 мес.	18,9 мес.
Полная циторедукция	21,2 мес.	22,4 мес.
Неполная циторедукция	13,7 мес.	13,1 мес.

Поскольку для исследования DESKTOP III известны показатели безрецидивной продолжительности жизни, уместно будет сравнить их величины в двух исследованиях. Тем более что они гораздо лучше могут отражать реальную пользу операции, чем общая продолжительность жизни, на величину которой оказывает большое влияние последующее лечение и его эффективность.

Из таблицы видно, что в обоих исследованиях медианы времени до прогрессирования четко следуют следующим тенденциям: в группе больных с операцией наблюдается увеличение продолжительности ремиссии, наибольший выигрыш от выполнения операции наблюдается в случае достижения полной циторедукции по сравнению с группой только системной терапии (7,5 мес. в исследовании DESKTOP III и 6,2 мес. в исследовании GOG-213). Больные с неполной циторедукцией ничего не выигрывают от выполненной операции.

Таким образом, исследование GOG-213 вновь подтверждает важность правильной селекции больных на выполнение повторной циторедукции, которая показана той небольшой пропорции пациенток, которым возможно достижение статуса R0. Мы нуждаемся в разработке критериев, которые с максимальной точностью предсказывали бы этот итог операции. Но уже сегодня можно пользоваться критериями AGO, которые прошли наибольшую проверку клинической практикой. Нам также следует дождаться окончательных результатов исследования DESKTOP III, которые ответят на вопрос о влиянии повторной циторедукции на продолжительность жизни больных первым платиночувствительным рецидивом заболевания.

Литература:

1. *Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective Validation Study of a Predictive Score for Operability of Recurrent Ovarian Cancer: The Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A Project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. International Journal of Gynecological Cancer. 2011; 21: 289-295.*
2. *Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the interim analysis of AFO DESKTOP III/ENGOT ov20. ASCO 2017, abstr. 5501.*
3. *Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer.*

АМЕРИКАНСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ASCO) ОПУБЛИКОВАЛО ОТЧЕТ «ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА 2020»

Каждый год ASCO публикует отчет о достижениях в профилактике и лечении злокачественных новообразований.

В этом году общество выделило главные события, касающиеся роли хирургического лечения в эпоху развития методов лекарственной терапии, кардинально изменившие рутинную практику.

«Прогресс в разработке новых системных методов лечения рака не только улучшил выживаемость пациентов и качество жизни, но и теперь трансформирует хирургические подходы в онкологии, – пишет ASCO. – Появление новых эффективных системных методов лечения, воздействующих на различные мишени на опухолевых клетках, где бы они не находились, значительно меняет роль хирургии».

К таким событиям ASCO относит:

1. Комбинации иммунотерапии в неоадъювантном режиме открывают путь к более успешным и менее инвазивным операциям у пациентов с меланомой.

2. Таргетная терапия является альтернативой хирургическому лечению метастатического почечно-клеточного рака.

3. Лекарственная терапия на первом этапе делает возможным провести хирургическое лечение бо́льшему числу больных раком поджелудочной железы.

Также ASCO обозначило 4 важные тенденции в профилактике и лекарственном лечении:

4. Результаты долгосрочного наблюдения подтверждают, что вакцины против вируса папилломы человека снижают риск развития рака шейки матки в реальной жизни.

5. Персонализированная терапия, основанная на поисках биомаркеров, открывает двери для новых подходов к лечению рака поджелудочной железы.

6. Комбинирование различных видов системной терапии положительно влияет на продолжительность жизни пациентов без увеличения токсичности.

7. Возрастающее число таргетных препаратов вселяет надежду на успех в терапии трудноизлечимых опухолей.

В отчете ASCO обращает внимание на значимость государственного финансирования доклинических и клинических исследований, достоверно влияющих на прогресс в онкологии.

К ДИСКУССИИ О РОЛИ ПЭТ-КТ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Строяковский Даниил Львович
Руководитель химиотерапевтического отделения Городской онкологической больницы №62, член правления RUSSCO, кандидат медицинских наук, Москва

Выражаю исключительно свое собственное мнение, основанное на каждодневной работе и постоянном просмотре дисков КТ, ПЭТ-КТ, МРТ и других рентгенологических исследований, во время консультаций пациентов.

1. Качество ПЭТ-КТ исследования

На мой взгляд, сегодня независимо от нозологии выполнение ПЭТ-КТ исследования без введения внутривенного (в/в) контрастирования делает это исследование неполноценным. Без в/в контрастирования зачастую сложно оценить размер патологических образований и, самое главное, это исследование невозможно использовать в дальнейшем для оценки динамики процесса при сравнении с КТ исследованием. Если сделано ПЭТ-КТ без в/в контраста, то пациенту необходимо делать еще одно исследование – КТ с в/в контрастированием 3 зон (грудная клетка, брюшная полость и малый таз), чтобы дальше можно было оценивать эффективность лечения с помощью КТ. Если сделано сразу ПЭТ-КТ исследование с в/в контрастированием, то КТ-часть этого исследования с в/в контрастированием отлично подходит для оценки эффективности при дальнейшем использовании КТ. На мой взгляд, ПЭТ-КТ без в/в контраста должно быть очень редким исследованием и проводиться только при наличии жестких противопоказаний для введения в/в контраста (например, аллергическая реакция на йод или тяжелая почечная недостаточность). Не должно быть так, что ПЭТ-КТ исследование делают без в/в контраста из-за того, что тариф ОМС при добавлении стоимости контрастного вещества делает исследование менее прибыльным (к сожалению, сегодня это распространенная практика). Как результат – скупой платит дважды: пациенту приходится делать еще одно исследование – КТ с в/в контрастом.

2. Собственно ПЭТ-КТ и рак молочной железы

Для чего нужно делать более углубленные методы исследований при онкологических заболеваниях, такие как КТ, МРТ, ПЭТ-КТ? Углубленное исследование практически может привести к повышению стадии заболевания или, крайне маловероятно, к снижению стадии. Всегда ли это необходимо? Это необходимо делать в том случае, если дополнительные знания о наличии метастатических очагов (регионарных или метастатических), которые не были видны при рутинном обследовании, приведут к изменению тактики лечения. Данное изменение тактики лечения должно быть более благоприятно для лечения пациента, как с точки зрения прогноза и выбора метода, так и последовательности лечения. Если углубленное исследование не приводит к изменению тактики лечения или может создать дополнительные сложности в принятии решения, за которыми не стоит реальное излечение или увеличение продолжительности жизни пациента, то проведение подобного исследования может носить негативный характер.

Локальный рак молочной железы (операбельный). Независимо от биологического подтипа опухоли не требуется проведение ПЭТ-КТ исследования, так как шансы, что будут найдены клинически значимые отдаленные метастазы, очень невелики. Случайно выявленные бессимптомные находки могут затянуть начало лечения, и у некоторых пациенток опухоль может стать местнораспространенной (особенно при агрессивных подтипах, таких как Her2 позитивный, базальный, трижды негативный, или люминальный В с высоким уровнем пролиферативной активности). Ранние локальные стадии рака молочной железы нуждаются в эффективном и безопасном локальном лечении без проведения КТ, ПЭТ-КТ и т.д. и затем в эффективной адъювантной терапии, в зависимости от подтипа опухоли. Например, у больной локальный рак молочной железы, мы делаем ПЭТ-КТ исследование и видим несколько очагов в легочной ткани малых размеров, которые глубоко расположены от плевры и немного накапливают радиофармпрепарат. Данные очаги могут быть как неспецифическими (воспалительными), так и метастатическими. Начинается «пляска» вокруг этих очагов: метастазы, значит IV стадия? значит паллиативное лечение? взять биопсию? торакоскопически? открыто? один очаг возьмем – окажется не метастаз, значит остальные очаги не метастазы? и т.д. Бесконечное количество вопросов.... Действие клинициста или консилиума: берем на себя ответственность, волевое решение – не метастазы. Лечим как раннюю стадию. Но в голове у всех червь сомнений, а вдруг ошибка. Пациентка жить спокойно не может. Врач ёрзает, потому что нет истины в последней инстанции. Начинаем каждые 3-6 месяцев проверять. Увеличивает ли данная информация шансы пациентки на излечение или продолжительность жизни? Обследование затягивается, лечение затягивается, сомнения в правильности, отслеживания и т.д., а всего лишь хотели углубленно посмотреть и обрадоваться, что все прекрасно.

Местнораспространенный рак молочной железы: IIB-III стадии. Более сложная проблема. Здесь очень много факторов влияют на выбор тактики лечения. Основные: биологический тип опухоли, возраст и сопутствующая патология.

Если у больной Her2 позитивный вариант рака молочной железы, то предоперационная химиотаргетная терапия с очень высокой вероятностью перекрывает отсутствие информации о возможных клинически незначимых метастазах, пропущенных при рутинном обследовании. На мой взгляд, лучше лечить пациентку как с III стадией, проводить интенсивное лечение, т.к. это подразумевает куративный (а не паллиативный) подход. Получается, что у ПЭТ-КТ задача: перевести пациентку с III стадией в IV стадию, т.к. будут визуализированы субклинические очаги! А надо ли это? При использовании химиотерапии, с двойной таргетной блокадой, у больной имеются высокие шансы (50-75%) достичь полного лечебного патоморфоза первичной опухоли и л/у (pCR), как суррогат элиминации микрометастазов. При этом понятно, что дистанция между микрометастазами, которые мы еще не видим, и мелкими видимыми метастазами, которые начинаем видеть, очень эфемерная. Соответственно, маленькие, подозрительные или слегка видимые метастазы будут также уничтожены эффективным системным лечением. Лучше для больной и для врачей не знать об их наличии и не сомневаться в необходимости использования эффективной программы для IIB-III стадии. Если мы по какой-то причине решим, что выявленные изменения по КТ или ПЭТ-КТ являются отдаленными метастазами (неважно, так это на самом деле или нет), то терапия будет деэскалирована, хирургический компонент может быть отменен, лучевая терапия отменена, таргетная терапия будет проводиться до прогрессирования или токсичности (а она практически нетоксична) и лечение с паллиативным настроем будет проводиться бесконечно (или очень долго). Причем никто не знает, как долго ее проводить!

Но у больных преклонного возраста с выраженной сопутствующей патологией имеет смысл уточнить стадию процесса, так как данная категория больных с трудом может перенести всю программу радикального лечения, и риск осложнений может превышать потенциальную пользу. В этом случае ПЭТ-КТ может помочь избежать ненужной агрессии, если мы сразу поймем, что имеем дело с IV стадией болезни, и далее безопасно, но при этом достаточно эффективно, длительно лечить пациентку с помощью лекарственной терапии. Но если с помощью ПЭТ-КТ (или КТ) подтвердилась III стадия, то тогда у врачей имеется четкое обоснование для радикального подхода к лечению больной.

Если у пациентки агрессивный вариант трижды-негативного рака. Базальный подтип ~85% от всех трижды-негативных вариантов. Прогноз в данной биологической подгруппе в настоящее время существенно хуже, чем при Her2 позитивном варианте. При локальных, малых опухолях, которые чаще всего являются случайной находкой: хирургия на первом этапе и затем химиотерапия (на мой взгляд, включая карбоплатин) являются основными. Риск выявления отдаленных метастазов незначительный, значит, углубленное обследование не обосновано. Лучше не затягивать начало лечение (чтобы «за время пути собачка не могла подрасти»). При местнораспространенном потенциально операбельном раке IIB-IIIA(B?) лечение должно начаться с неоадъювантной интенсивной химиотерапии, и в данной группе имеются 30-50% шансы на полный патоморфологический ответ, что опять-таки является хорошим предсказательным маркером. В недалеком будущем к неоадъювантной химиотерапии в этой группе будет добавлена иммунотерапия, что еще повысит на 14-15% шансы на pCR и, самое главное, позволит снизить риск раннего прогрессирования (что при трижды-негативном раке бывает очень часто). Отдельная группа трижды-негативного рака – больные с явно неоперабельными IIIB-IIIC стадиями. В этом случае, конечно, очень вероятна конверсия III стадии в IV стадию при проведении ПЭТ-КТ исследования (или просто КТ). И тут стоит задуматься индивидуально, стоит ли это делать. Это индивидуальное решение. IV стадия трижды-негативного рака пока не может быть излечена. Надо ли сразу иметь паллиативную направленность лечения? Или попробовать идти по радикальному пути? Тем более что пациентки (первоначально) очень хорошо отвечают на химиотерапию в большинстве случаев, особенно если химиотерапия дозоинтенсивная и с добавлением платины? Нет однозначного ответа на этот вопрос… Или пожилые пациентки с трижды-негативным вариантом (такие тоже встречаются). В этом случае, на мой взгляд, лучше знать истинную стадию и не откладывать информацию о ней в долгий ящик, так как переносимость интенсивной химиотерапии в этой группе неудовлетворительная, и конверсия стадии, если таковая произойдет (благодаря ПЭТ-КТ), послужит обоснованному паллиативному подходу.

Еще одна, самая многочисленная группа – **гормонопозитивный, Her2 негативный вариант.** Очень гетерогенная группа.

Пациентки с ранними формами, их много, не нуждаются в углубленном дообследовании. Шансы найти отдаленные метастазы и повысить стадию малы. У больных с местнораспространенным раком шансы найти отдаленные метастазы довольно большие – примерно 20-25%. У молодых и/или у пациентов без существенной сопутствующей патологии нет смысла усугублять стадию с помощью ПЭТ-КТ. Это лишает пациенток радикального подхода к лечению. Конечно, у значительной доли больных с течением времени реализуются отдаленные метастазы. Но это может быть через 3-5-10 лет. Зачем об этом знать с самого начала? Это вопрос спорный. С одной стороны, ранняя информация о наличии бессимптомной метастатической болезни не увеличивает продолжительность жизни (сегодня пока так), просто пациентка живет с информацией о неизлечимости болезни и о том, что лечение (гормонотерапия, химиотерапия и т.д.) будут проводиться всю оставшуюся жизнь, а это многие-многие годы. С другой стороны, если у пациентки изначально 4 стадия, то 1 год жизни (неоадъювантная химиотерапия, операция, лучевое лечение) она потратит на агрессивное лечение, которое не приведет к увеличению общей выживаемости, при этом снизит качество жизни (удаление молочной железы, полгода токсичной химиотерапии, лучевое лечение). Не все пациентки этого бы хотели, и эти обсуждения, безусловно, должны приниматься совместно с пациенткой и, в том числе, в зависимости от ее настроя. Надо объяснить, что мы ждем от ПЭТ-КТ и какие изменения тактики могут быть.

Опять стоит задуматься о больных преклонного возраста и/или с сопутствующей патологией. В этом случае конверсия стадии из III в IV позволяет избежать избыточного химиотерапевтического и локального лечения, которое входит в программу лечения местнораспространенных стадий. В этом случае мы основной упор делаем на гормонотерапию +/- ингибиторы CDK 4/6. И лечение может быть очень эффективным. Долгие годы метастатический процесс контролируется с помощью минимально токсичного лечения. В этой группе знание – сила.

При этом стоит также сказать о «пользе» КТ/ПЭТ-КТ в подходе к диагностике местнораспространенных раков молочной железы. Такой метод исследования дает нам более точное представление об N-стадировании, в частности, о вовлечении надподключичных лимфатических узлов или парастернальных, и диктует подход к хирургической агрессии, а также лучевой терапии.

Также стоит отметить, что такие спорные обсуждения и индивидуальные решения не могут быть масштабированы или применяться рутинно вне экспертных центров.

Теперь о **метастатическом раке молочной железы.** Надо ли делать ПЭТ-КТ и отслеживать эффективность по ПЭТ-КТ? Возникает вопрос: а что такого может дополнительно дать ПЭТ-КТ в сравнении с КТ с контрастом? КТ хорош тем (сейчас практически все КТ мультиспиральные), что воспроизводим, не очень дорог, видит очевидную патологию, удобен для динамического контроля, много аппаратов. Может ли информация о каком-либо дополнительным очаге или группе очагов, которые пропущены на КТ трех зон, поменять тактику лечения? Мой ответ – в небольшом проценте случаев может, так как ПЭТ-КТ делается всего тела (а не только 3-х зон). На ПЭТ-КТ видна голова, проксимальная часть рук и ноги: можно увидеть там какие-либо изменения. Например, увидеть подозрительный бессимптомный очаг в головном мозге, врач направит на МРТ, и если окажется метастаз, то будет проведен гамма-нож (например). Но много ли таких случаев в рутинной клинической практике? Мой опыт говорит, что не более 3-5%, это я сужу по своим ощущениям. Статистику не делал. Может быть, раз в месяц или два вижу подобные находки благодаря ПЭТ-КТ, которые меняют мой подход к выбору лечения. Может ли накопление радиофармпрепарата (SUV) диктовать мне необходимость каких-либо действий, если нет явного очага? КТ тем и хорош, что видит явный очаг (плюс ткань), пропускает клинически незначимые малые очаги (которые практически всегда бессимптомные). Врачу-клиницисту не нужна избыточная и бессмысленная информация, это мешает, создает информационный шум, мешает увидеть главное. Те врачи-клиницисты,

Продолжение на стр. 9

АВЕГРА® БИОКАД

бевацизумаб

Расширяя горизонты современной терапии

- Первый зарегистрированный российский биоаналог бевацизумаба *,**
- Доказанная терапевтическая эквивалентность*

Реклама

* Орлов С.В., с соавт., «Исследования и практика в медицине», №4, 2015, т.2, с. 132-136

** ГРЛС

BIOCAD
Biotechnology Company

Адрес

191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. Итальянская, д.17, лит. А

Контакты

8 (812) 380-49-33
www.biocad.ru

Начало на стр. 7

кто регулярно смотрит КТ и ПЭТ-КТ, все время видят, что нет совершенного метода, который может со 100% вероятностью отличить онкопатологию от воспаления или неспецифики.

Терапия метастатического рака молочной железы требует видения проблемы болезни и пациентки в целом, и очень редко детализации. На продолжительность и качество жизни практически не влияет, на 1-2 мм больше метастаз или меньше, стал ли немного больше SUV или чуть уменьшился. Для оценки эффективности химиотерапии метастатического рака молочной железы отлично подходит КТ с контрастом. ПЭТ-КТ с контрастом может быть на старте (обезопасить себя, что не прозевали метастаз в мозг или диафиз бедренной кости, например), а затем отслеживать динамику стоит на основании КТ трех зон с в/в контрастом. Некоторые формы метастатического рака молочной железы, например, дольковый рак, вообще плохо видны на ПЭТ-КТ с точки зрения SUV. На фоне гормонотерапии изменения в костных метастазах происходят небыстро, и может быть симптом вспышки (как при сканировании костей), когда на фоне эффективной гормонотерапии сначала SUV может вырасти. При этом структура метастазов начинает меняться в сторону склерозирования, что отражает положительную динамику на фоне лечения (я очень много видел формальных заключений ПЭТ-КТ о прогрессировании на основании роста SUV, тогда как по КТ части исследования и клинически была явная положительная динамика, и вынужден брать на себя ответственность, успокаивать пациентку и продолжать лечение без изменений). Проведение ПЭТ-КТ исследования может быть оправданно, если у больной мы видим олигометастатическую болезнь и задумали какое-то локальное лечение (например, удалить единственный метастаз), тут ПЭТ-КТ очевидный помощник в принятии решения.

В целом, при метастатическом раке молочной железы ПЭТ-КТ практически не имеет преимуществ в сравнении с качественным КТ. Может быть, оправдан на старте терапии. Но не в оценке динамики. Лишь в отдельных случаях, на усмотрение клинициста, ПЭТ-КТ может дать дополнительную ценную информацию.

3. Надо ли делать ПЭТ-КТ при динамическом наблюдении после радикального лечения?

Категорически нет!!! Также как и КТ, МРТ, УЗИ, маркеры, анализы крови и т.д. Раннее выявление бессимптомных метастазов не приводит к увеличению продолжительности жизни. Это не то же самое, что рано выявить первичную опухоль. Это – рано выявить фактически IV и неизлечимую стадию. При отсутствии симптоматики не нужно искать метастазы – это несет вред в большинстве случаев. Иногда, правда, можно случайно выявить другую опухоль ранней стадии (например, рак толстой кишки) и тогда вовремя прооперируют, но это все как случайный выстрел, который попал в десятку (в жизни все бывает). Не стоит заниматься скринингом с помощью ПЭТ-КТ. А что делать? Только маммографию неудаленной железы или обеих, если была органосохранная операция. Почему? Потому что у больных, перенесших рак молочной железы, повышается риск повторного первичного рака молочной железы. И лучше его выявить раньше. Повторная радикальная терапия локальной стадии имеет практически такой же шанс на успех, как и предыдущая.

Заключение

У ПЭТ-КТ есть ограниченная роль в лечении рака молочной железы. Назначение ПЭТ-КТ должно быть инициировано врачом-клиницистом, который реально разбирается во всех тонкостях болезни и понимает, для чего ему будет нужна потенциально новая информация. Ни в коем случае нельзя делать ПЭТ-КТ по требованию пациентки или ее родственников (сегодня медицина зачастую работает по принципу: чего изволите-с). ПЭТ-КТ не должно быть заменой КТ только потому, что проще направить и быстрее сделают, так как на КТ очередь, а ПЭТ-КТ оплачивает ОМС.

Вместе с тем, я благодарен системе, что ПЭТ-КТ была включена в ОМС почти 5 лет назад и так распространилась. Это значительно добавило мне знаний и понимания биологии разных болезней, в том числе рака молочной железы. Без этого я не смог бы сегодня поделиться своими мыслями (их бы просто не было). И еще (для врачей клиницистов, которые решают, как лечить): чтобы легко просматривать диски (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) скачайте из инета RADIANT для Windows. Это бесплатная программа. «Жует» практически все диски и виды DICOM программ. Последняя версия позволяет создать собственный архив, что очень важно при повторном визите пациента. Относительно быстро грузит (зависит от диска). Позволяет выводить фронтальную и сагитальную проекции, если сделаны тонкие срезы. Кнопочка F (фьюжен) позволяет сделать отличную картину ПЭТ-КТ со свечением. Нажатием на колесико мыши можно регулировать яркость ПЭТ изображения (спасибо Максиму Смолярчуку). Рекомендую, всегда смотреть imaging своих пациентов и не принимать решения на основании формальных заключений.

ПРОБЛЕМА ГИПЕРДИАГНОСТИКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СКРИНИНГА – КОГДА РАННИЙ ДИАГНОЗ НЕ ВО БЛАГО У КАЖДОГО ПЯТОГО

Жуков Николай Владимирович
Руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, Москва

Когда мы изучали скрининг в институте и ординатуре, нас учили, что ранний диагноз — это всегда хорошо, т.к. позволяет раньше начать лечение и спасти жизни. И это действительно так – официально «признанные» онкологические скрининги (рак молочной железы, предстательной железы, легкого, кишки и шейки матки) в той или иной мере имеют доказанное влияние на смертность от онкологических заболеваний. Однако также с институтских времен мы помним, что «расплатой» за проведение скрининга является возможность ложноположительных (риск заподозрить рак там, где его на самом деле нет) и ложноотрицательных результатов (риск не обнаружить рак там, где он на самом деле есть). В целом – ситуация неприятная, однако ожидаемая при проведении массовых обследований.

Однако в последнее время все чаще и чаще на первый план в отношении «побочных эффектов» скрининга и других вариантов «ранней диагностики» (регулярные или нерегулярные «профилактические обследования» и чек-апы, не входящие в перечень исследований с доказанным влиянием на смертность) начинает выступать ситуация, о которой мы в свои «школьные годы» и не слышали – гипердиагностика рака. Под гипердиагностикой понимают целенаправленное (при скрининге или других поисковых обследованиях) или случайное (при обследовании по другому поводу) выявление бессимптомных опухолей, которые в силу индолентного течения или ограничения срока жизни пациента, обусловленного другими причинами, будучи не выявленными и без всякого противоопухолевого лечения никогда не проявились бы клинически и тем более не привели бы к его смерти. В случае же выявления такие опухоли приводят как минимум к потребности дополнительной инвазивной диагностики, а чаще и к проведению противоопухолевого лечения, от которого пациент (общество и т.д.) по понятным причинам не выигрывает. Таким образом, гипердиагностика – это ситуация, при которой вроде и опухоль действительно есть, и выявлена она очень рано, но это не только не приносит пользы, но и приносит ощутимый вред.

О риске гипердиагностики говорится уже достаточно давно, но до недавнего времени исследования были разрозненными и касались отдельных нозологий. Однако недавно было опубликовано исследование, проведенное в Австралии и охватывающее 30-летний период наблюдения (с 1982 по 2012 годы) на национальном уровне, согласно которому оказалось, что к концу исследуемого периода около 20% случаев выявления наиболее распространенных опухолей подходили под критерии гипердиагностики. Т.е. каждый пятый больной, выявленный благодаря усилиям системы здравоохранения Австралии по ранней диагностике рака, в качестве результатов этих усилий получал ненужное ему (не увеличивающее его продолжительность жизни) обследование и лечение.

В рамках исследования авторы подвергли оценке ситуацию с 5 из 7 видов опухолей, для которых принципиально был описан феномен гипердиагностики: рак молочной железы, щитовидной железы, рак почки, предстательной железы и меланома. В итоге оказалось, что у женщин в среднем 18% из этих опухолей, выявленных в 2012 году, являлись проявлением гипердиагностики, при этом среди раков молочной железы таких случаев было 22%, а среди раков щитовидной железы – 73%. В мужской популяции частота гипердиагностики была еще больше – 24%, достигнув 42% при раке предстательной железы, 58% при меланоме и 73% при раке щитовидной железы.

Причины гипердиагностики различались в зависимости от типа опухоли; так, для рака молочной железы она в большей степени была обусловлена национальной системой скрининга, в то время как при раке предстательной железы и меланоме, скрининг которых не поддерживается в Австралии на национальном уровне, к проблеме привел «оппортунистический» (т.е. проводимый «по требованию», эпизодически), но все равно достаточно активный скрининг «на местах». В случае рака почки причиной значительного роста выявления больных с нелетальными бессимптомными опухолями стало активное использование различных видов визуализирующих исследований (УЗИ, КТ, МРТ) органов брюшной полости по другим причинам, при проведении которых опухоли почки являлись случайной находкой (инцеденталома). Близкая причина – включение в различные чек-апы исследования функции щитовидной железы с последующей визуализацией органа при обнаружении отклонений привело и к росту выявляемости бессимптомных опухолей этой локализации.

Безусловно, гипердиагностика является лишь побочным эффектом метода, который имеет и основной, желаемый результат в виде снижения смертности от онкологических заболеваний. И о том, что скрининг проводится не просто так и в той или иной мере достигает заявленных целей, забывать не стоит. Однако согласно мнению наших зарубежных коллег, которое разделяем и мы, польза и риск каждого из методов «ранней диагностики» должны взвешиваться до его широкого внедрения на государственном уровне. Кроме того, очевидным становится и то, что к «аксиоматичной» задаче раннего выявления рака с целью спасения жизни больных скрининг добавил еще одну – острую потребность научиться отличать индолентные «нелетальные» опухоли от потенциально фатальных вариантов новообразований, чтобы сохранить пациентов от ненужных лечебных мероприятий. В настоящее время среди зарубежных специалистов все чаще обсуждается необходимость убрать термин «рак» (злокачественная опухоль) из названия ряда подобных опухолей (ca in situ молочной железы, индолентные опухоли предстательной железы и т.д.).

Важным с нашей точки зрения является и другой аспект, связанный с проблемой гипердиагностики. Если в отношении противоопухолевого лечения эффективность одинаковых вариантов хирургии или лекарственной терапии обычно не зависит от страны, в которой они применяются (за исключением, пожалуй, вариантов с особой фармакогеномикой различных наций), то вот соотношение пользы и риска от скрининговых мероприятий вполне может варьировать от страны к стране.

Нам кажется вполне очевидным, что шанс на гипердиагностику может зависеть от двух основных особенностей, которые ассоциированы со страной проведения скрининговых манипуляций. Во-первых, от возможных «национальных» особенностей течения опухолей – когда в той или иной популяции могут превалировать более или менее агрессивные подтипы новообразований. Так, например, хорошо известно, что азиатская популяция обогащена EGFR-мутированными опухолями легкого, а среди африканских женщин чаще встречается трижды-негативный вариант рака молочной железы. Очевидно, чем больше индолентных вариантов характерно для популяции, тем больше риск гипердиагностики (на то, что опухоль так и не дорастет до клинических проявлений до смерти от других причин). В этом отношении, к сожалению, мы не имеем каких-либо данных об особенностях российской популяции, которые отличали бы нас от стран, в которых проводились основные исследования в области скрининга. А вот в отношении второго фактора, который, как нам кажется, гораздо более очевиден, РФ выглядит как страна с высоким шансом «переплюнуть» западные страны по риску гипердиагностики. Речь идет об общем уровне здоровья населения и эффективности лечения неонкологических «конкурирующих» заболеваний, которые потенциально могут привести к смерти раньше, чем выявленный на скрининге рак. Косвенно это отражается таким показателем, как средняя предполагаемая продолжительность жизни – очевидно, что при выявлении опухоли в 60 шанс дожить до ее клинических проявлений будет меньше у человека, предстоящая продолжительность жизни которого 10 лет, чем у человека, которому в среднем отпущено еще 20 лет. Так вот, средняя предполагаемая продолжительность жизни в Австралии на момент окончания цитируемого исследования (в 2012 году) составляла более 82 лет. В РФ же на этот период она составляла 70 и даже в 2019 году, достигнув исторических максимумов, этот показатель в нашей стране составляет лишь 73,6 лет. К сожалению, исследований, оценивающих риски имплементации различных видов скрининга на российскую землю с учетом «национальных особенностей», нам до настоящего времени не встречалось.

СТАНЕТ ЛИ ВСЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРОТОННОЙ? АРГУМЕНТЫ ЗА И ПРОТИВ

Деньгина Наталья Владимировна
Заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета ИМЭиФК УлГУ, кандидат медицинских наук, Ульяновск

Несмотря на то, что ноябрь 2019 года с его важнейшим событием для онкологической общественности нашей страны – XXIII Российским онкологическим конгрессом – остался позади и мы с новыми надеждами смотрим в наступивший 2020, хочется оглянуться для того, чтобы более пристальное внимание уделить одной из тем состоявшейся на конгрессе дискуссионной сессии – протонной терапии. Подобный вопрос: станет ли вскоре вся лучевая терапия протонной? – нередко всплывал на сессиях различных международных конгрессов десять-пятнадцать лет назад, когда мир анализировал первый долговременный опыт применения протонного излучения для лечения больных со злокачественными опухолями различных локализаций. Тогда же в большом количестве начали появляться и доклады, и публикации по результатам проспективных клинических исследований по применению продвинутых технологий фотонного облучения – IMRT, IGRT, VMAT, RapidArc, SBRT и т.д., несколько заслонив собой всегда существовавший интерес к протонной терапии. Все в нашей жизни развивается в соответствии с законами диалектики, и на новом витке нашей реальности мы видим возрождение интереса к данному виду лучевой терапии: тема протонов не раз затрагивается для рассмотрения в различных аспектах, и отнюдь не только на радиотерапевтических конгрессах. К слову, программа грядущего конгресса ESTRO 2020 в Вене содержит несколько сессий, связанных с протонной лучевой терапией. В России в настоящее время функционирует два протонных центра – в Санкт-Петербурге и Димитровграде (Ульяновская область), оба открыты относительно недавно, но в ближайшие годы планируется строительство и запуск еще нескольких центров. Но если радиационные онкологи имеют более-менее четкие представления о протонах, то у представителей других специальностей они весьма размыты, и вопросов о спектре применения протонной терапии, о возможных преимуществах или недостатках этого метода всегда бывает немало. Интерес подогревается и вопросами пациентов, которые нередко спрашивают своих лечащих врачей: стоит ли искать пути попадания на протонную лучевую терапию, зная, что это лечение в большинстве случаев влетит в немалую копеечку? Чем оно предпочтительнее, нежели облучение в родном городе на аппаратах, через которые проходят тысячи других пациентов ежегодно? И главное – является ли этот метод гарантией успеха, некоей радиотерапевтической панацеей? Вряд ли большинство из нас имеет точные ответы на все эти и многие другие вопросы, поэтому в качестве основных лекторов дискуссионной сессии были приглашены специалисты, знающие о протонной терапии не понаслышке: Николай Андреевич Воробьёв, заведующий отделением протонной терапии Медицинского института им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, и Тимур Митин из Орегонского университета здоровья и науки, США. В качестве экспертов, призванных участвовать в обсуждении, присутствовали профессор Е.В. Хмелевский, главный радиотерапевт РФ, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, А.В. Филимонов, генеральный директор Онкорадиологического центра ООО «ПЭТ Технолоджи Подольск», Е.А. Маслюкова, заведующая протонным центром ФГБУ ФВЦМР ФМБА России, Димитровград, а также наши коллеги из крупных американских центров, имеющих наибольший опыт работы с протонным излучением, – профессор Alphonse Taghian, Massachusetts General Hospital, и д-р Marsha Reyngold, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Увы, времени на вопросы и обсуждение темы после докладов не осталось, поскольку две предыдущие группы дискутантов далеко вышли за пределы своих временных рамок. Но нам не хотелось бы оставлять столь интригующую тему без логического завершения, поэтому мы разослали экспертам несколько вопросов уже после конгресса. Их ответы, а также содержание лекций «ЗА» и «ПРОТИВ» и стали основой этой публикации.

Николай Воробьев: Станет ли вся лучевая терапия протонной? Аргумент «ЗА»

Ионизирующее излучение в терапии онкологических заболеваний применяется более 100 лет. На протяжении всего периода существования радиационная онкология постоянно совершенствуется: место рентгеновских и гамма-аппаратов заняли высокоэнергетические линейные ускорители, многолепестковые коллиматоры дают возможность создавать поля сложной формы. Методика модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT) позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Интеграция с компьютерной и магнитно-резонансной томографией помогает улучшить визуализацию, определение объемов и зон облучения. Синхронизация облучения с дыханием пациента позволяет компенсировать смещения мишени и органов риска, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения.

Противоопухолевый эффект лучевой терапии в большей степени определяется дозой ионизирующего излучения. В то же время безопасность лечения напрямую зависит от того, насколько удалось снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Несмотря на технический прогресс, в некоторых случаях методика фотонной терапии не позволяет подвести необходимую туморицидную дозу таким образом, чтобы избежать тяжелых лучевых повреждений.

В отличие от других видов излучений, глубинное распределение дозы для протонов имеет зону медленного подъема с увеличением глубины проникновения, называемую «плато», за которым следует дозовый максимум – «пик Брэгга» (рис.1). Амплитуда этого пика в три-четыре раза превышает дозу на поверхности среды. За пиком Брэгга доза очень быстро падает практически до нуля. Протонная терапия является в настоящее время наиболее мощным средством для получения высокой конформности дозных распределений, позволяя значительно уменьшить лучевую нагрузку на нормальные ткани по сравнению с традиционными методами лучевой терапии пучками фотонов и электронов, даже если мишень вплотную прилежит к критическим структурам организма, и безопасно увеличивая ее на опухоли. Более высокая доза приводит, соответственно, к повышению вероятности гибели раковых клеток [1].

Впервые предположение о возможности применения протонов в клинической практике высказал Роберт Ратбун Уилсон – американский физик, работавший в области ядерной физики и ускорителей частиц. В 1946 году Уилсон на страницах журнала «Radiology» высказал предположение о том, что протонный пучок может применяться в клинической практике. Однако, хотя это заявление было сделано в 1946 г., первый клинический Центр протонной терапии был открыт лишь спустя 40 лет – Loma Linda University Medical Center. В клинической практике протонная терапия применяется уже более 30 лет.

Технические системы для доставки дозы в протонной терапии постоянно совершенствуются. Несколько лет назад было представлено второе поколение систем для протонного облучения – система сканирования карандашным пучком (Pencil beam scanning). В результате процесс планирования облучения существенно упростился и сегодня занимает столько же времени, сколько и в случае фотонной терапии, также значительно снизилась стоимость оборудования. Быстрое техническое развитие и снижение стоимости систем для протонной терапии повысило доступность методики, что немедленно отразилось на динамике открытия новых центров протонной терапии.

Основные потенциальные клинические преимущества протонной терапии связаны со значительным снижением лучевой нагрузки на здоровые ткани. Это позволяет снизить частоту и выраженность лучевых реакций, снизить риск инвалидизации после лечения и риск развития радиоиндуцированных опухолей. За счет снижения токсичности появляется возможность более широко применять комбинированное химиолучевое лечение, уменьшить токсичность при проведении повторных курсов лучевой терапии в случае рецидива.

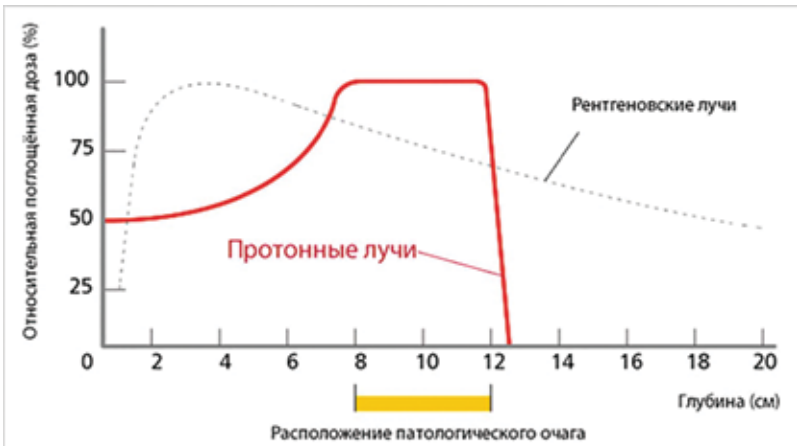


Рисунок 1. *Распределение дозы излучения в зависимости от глубины проникновения.*

В некоторых клинических ситуациях, за счет высокой конформности, протонная терапия позволяет повысить эффективность лечения путем увеличения дозы облучения. Это имеет важное значение в случае так называемых «радиорезистентных» опухолей.

Впервые предположение о возможности применения протонов в клинической практике высказал Роберт Ратбун Уилсон – американский физик, работавший в области ядерной физики и ускорителей частиц. В 1946 году Уилсон на страницах журнала «Radiology» высказал предположение о том, что протонный пучок может применяться в клинической практике. Однако, хотя это заявление было сделано в 1946 г., первый клинический Центр протонной терапии был открыт лишь спустя 40 лет – Loma Linda University Medical Center. В клинической практике протонная терапия применяется уже более 30 лет.

Технические системы для доставки дозы в протонной терапии постоянно совершенствуются. Несколько лет назад было представлено второе поколение систем для протонного облучения – система сканирования карандашным пучком (Pencil beam scanning). В результате процесс планирования облучения существенно упростился и сегодня занимает столько же времени, сколько и в случае фотонной терапии, также значительно снизилась стоимость оборудования. Быстрое техническое развитие и снижение стоимости систем для протонной терапии повысило доступность методики, что немедленно отразилось на динамике открытия новых центров протонной терапии.

Основные потенциальные клинические преимущества протонной терапии связаны со значительным снижением лучевой нагрузки на здоровые ткани. Это позволяет снизить частоту и выраженность лучевых реакций, снизить риск инвалидизации после лечения и риск развития радиоиндуцированных опухолей. За счет снижения токсичности появляется возможность более широко применять комбинированное химиолучевое лечение, уменьшить токсичность при проведении повторных курсов лучевой терапии в случае рецидива. В некоторых клинических ситуациях, за счет высокой конформности, протонная терапия позволяет повысить эффективность лечения путем увеличения дозы облучения. Это имеет важное значение в случае так называемых «радиорезистентных» опухолей.

Опухоли центральной нервной системы

Особенности расположения опухолей ЦНС существенно ограничивают возможности фотонной лучевой терапии. Доза, необходимая для достижения стойкого контроля над опухолью, зачастую превышает значения, допустимые для органов риска. В подобной ситуации радиотерапевту приходится принимать сложные клинические решения, делая выбор между подведением высокой дозы, способной обеспечить противоопухолевый эффект, и риском повреждения жизненно важных структур. Даже в том случае, если удастся избежать летальных лучевых повреждений, существует высокий риск развития тяжелых нейрокогнитивных расстройств, которые могут быть временными у взрослых, но у детей часто носят необратимый характер. Исследования по сравнению протонной и фотонной лучевой терапии у пациентов с опухолями ЦНС показывают, что применение пучка протонов позволяет значительно снизить нагрузку на здоровые ткани [2], в частности, при проведении краниоспинального облучения. При использовании фотонов все структу-

ры, находящиеся в проекции спинного мозга вплоть до передней грудной (пищевод, щитовидная железа, сердце) и передней брюшной стенки (кишечник, желудок), подвергаются облучению. При этом существенная лучевая нагрузка приходится на скелет и костный мозг (тела позвонков, ребра, грудина, кости таза). Применение протонной терапии позволяет избежать облучения перечисленных выше здоровых тканей, при этом снизив дозу практически до нуля, не доходя до переднего края тел позвонков. В 2013 году были опубликованы результаты исследования по оценке токсичности при проведении протонного и фотонного краниоспинального облучения у 40 взрослых пациентов, медиана наблюдения составила 57 месяцев. В группе протонного облучения было отмечено многократное снижение частоты таких осложнений, как потеря веса (16% при использовании протонов против 64% при фотонах, p=0,004), тошнота и рвота (26% против 71%), эзофагит (5% против 57%, p<0,001) и т.д. [3].

Хордома, хондросаркома

Заболеваниями, при которых протонная терапия применяется наиболее широко, являются хордомы и хондросаркомы основания черепа. Редко когда эти опухоли могут быть удалены хирургически. Применение лучевой терапии также ограниченно из-за расположения опухоли в непосредственной близости от жизненно важных структур – ствола головного мозга, черепных нервов, спинного мозга. Конформная лучевая терапия в дозах 50-60 Гр не обеспечивает требуемого противоопухолевого эффекта, демонстрируя неудовлетворительные показатели безрецидивной выживаемости (менее 25% за 5 лет) [4]. Более высокие дозы могут привести к необратимым повреждениям структур головного мозга и летальному исходу. В тоже время, использование протонного пучка позволяет подводить дозы до 72 Гр и более, при этом демонстрируя низкие показатели токсичности [5], что способствует значительному повышению безрецидивной выживаемости. Так, в исследованиях, проводимых в клинике Paul Scherrer Institute с применением методики модулированной по интенсивности протонной терапии (IMPT), медиана дозы составила 73,5 Гр при хордоме и 68,4 Гр при хондросаркоме. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 81% и 94% для хордом и хондросарком соответственно. Токсичность 3-4 степени на протяжении 5 лет не превысила 6% [6,7].

Поскольку для хордом и хондросарком свойственна высокая частота рецидивирования, пациенты часто нуждаются в проведении повторных курсов облучения. В 2013 году McDonald и соавторы опубликовали результаты проведения повторного курса протонной терапии у 16 пациентов с рецидивом хордомы. У 8 пациентов перед повторным облучением было выполнено частичное удаление опухоли. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 85%, двухлетняя общая выживаемость – 80%. Нежелательные явления 4 степени были отмечены у 1 пациента, токсичности 5 степени отмечено не было. Полученные результаты свидетельствуют о том, что протонная терапия может эффективно применяться при необходимости проведения повторных курсов облучения по поводу рецидивов, демонстрируя высокие показатели локального контроля и выживаемости в тех ситуациях, когда выбор лечебных методик ограничен [8].

Рак легкого

Стандартом лечения неоперабельных форм местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является проведение комбинированной химиолучевой терапии. При этом показатели выживаемости нельзя назвать удовлетворительными, в то время как большинство пациентов страдают от выраженной токсичности, связанной с лечением. При проведении лучевой терапии в дозах 60-64 Гр в комбинации с химиотерапией 5-летняя выживаемость не превышает 15%, медиана выживаемости – 18-20 месяцев, а частота рецидивов достигает 80%. Более чем у 50% пациентов отмечаются серьезные, жизнеугрожающие токсические реакции, такие как пневмонит и эзофагит III и более степени. Исследования по изучению эскалации дозы фотонов до 74 Гр показали, что наряду со снижением риска рецидива существенно возрастает частота летальных осложнений, смертность от которых превышает возможные положительные эффекты при использовании высоких доз излучения [9-11]. Эти результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее повышение дозы при использовании фотонов у пациентов с местнораспространенным НМРЛ, по всей видимости, невозможно. В тоже время в исследовании, проведенном в клинике MD Anderson Cancer Center, было продемонстрировано, что применение протонной терапии в дозе 74 Гр позволяет повысить медиану выживаемости (29,4 месяца), снизив частоту рецидивов до 20%, а также значительно снизить частоту и выраженность лучевых реакций (дерматит 11%, эзофагит 11%, пневмонит 2%) [12].

Полученные результаты свидетельствуют в пользу возможной эскалации дозы при помощи протонной терапии с целью увеличения выживаемости, снижения частоты рецидивов, снижения токсичности и возможной интенсификации химиотерапии. В клинике MD Anderson Cancer Center в настоящее время идет набор пациентов в исследование 3 фазы по сравнению эффективности фотонной и протонной лучевой терапии у пациентов с местнораспространенным НМРЛ.

Опухоли головы и шеи

В большом количестве работ по сравнению планов облучения и дозного распределения при использовании протонной и фотонной терапии у пациентов с опухолями головы и шеи отмечено существенное снижение лучевой нагрузки на органы риска в случае применения протонов [13-19].

Подведение туморицидных доз к опухолям, расположенным в области основания черепа, затруднено, а в некоторых случаях невозможно по причине близкого расположения ствола головного мозга. Частота и тяжесть осложнений фотонной лучевой терапии опухолей головы и шеи заставляет снижать дозу, проводить незапланированные перерывы в облучении и заканчивать курс ранее запланированного срока. Применение фотонной 3D-конформной лучевой терапии при опухолях околоносовых пазух приводит к слепоте вследствие ретинопатии или нейропатии зрительного нерва у 24-40% пациентов [20-21]. Работы по сравнительной оценке дозного распределения показали явное преимущество протонной терапии по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией и IMRT у пациентов с опухолями полости носа и околоносовых пазух [22]. В исследование Okano и соавт. было включено 13 пациентов с синоназальной карциномой T4b стадии, которым проводилась химиотерапия с последующим курсом протонной лучевой терапии. Полный регресс был отмечен у 85% пациентов, потери зрения или некроза головного мозга не выявлено ни у одного пациента [23]. В другом исследовании оценивались возможности протонной терапии в комбинации с хирургическим и лекарственным лечением у пациентов с опухолевым поражением клиновидных пазух. Показатели двухлетнего локального контроля при дозе 76 Гр составили 86%, 2-летняя безрецидивная выживаемость – 31%, 2-летняя общая выживаемость – 53%. У 6 пациентов отмечен мукозит 3 степени, офтальмопатии 3-4 степени не выявлено [24].

В терапии опухолей носоглотки и ротоглотки предпочтение отдается химиолучевому лечению. Современная фотонная терапия с применением методики IMRT позволяет снизить частоту таких осложнений, как ксеростомия и дисфагия. Однако многими авторами было показано существенное преимущество протонной терапии, заключающееся в лучшем покрытии мишени предписанной дозой излучения и снижении нагрузки на здоровые ткани [25, 26]. Ввиду данного обстоятельства протонная терапия может применяться не только в терапии первичных опухолей носо- и ротоглотки, но и у пациентов с рецидивом после лучевого лечения. В исследовании Lin и соавторов представлен опыт лечения 16 пациентов с рецидивом опухоли носоглотки после курса фотонной лучевой терапии. Облучение протонами проводилось в дозах 60-70 Гр. Показатели двухлетнего локального контроля и безрецидивной выживаемости составили 50% [27]. Из серьезных нежелательных явлений отмечены язва слизистой носоглотки (1 пациент) и остеонекроз (1 пациент). Осложнений со стороны органов центральной нервной системы не отмечено.

Злокачественные опухоли у детей

Среднее число ежегодно регистрируемых злокачественных опухолей у детей увеличилось за последнее десятилетие на 20%. В большинстве случаев лучевая терапия является неотъемлемым компонентом, значительно повышая эффективность лечения. В тоже время, облучение способно оказывать пагубное воздействие, замедляя рост и развитие костей, мышц, органов нервной системы. Также повышается риск развития радиоиндуцированных опухолей. По данным литературы, риск развития вторичных радиоиндуцированных опухолей у пациентов, в детстве получавших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований ЦНС, составляет 10,7% [28]. Вторичные опухоли являются второй по частоте причиной смерти у данной группы пациентов [29]. Также они являются основной причиной гибели тех, кто преодолел 10-летний рубеж с момента лечения [30].

В немногочисленных клинических исследованиях отмечено, что проведение протонной терапии сопровождается существенно меньшим риском развития вторичных радиоиндуцированных опухолей, нежели при использовании фотонов. В одном из ретроспективных исследований оценивался риск развития вторичных опухолей у взрослых, получавших протонную и фотонную лучевую терапию. В каждую группу было набрано по 558 пациентов с медианой наблюдения около 6 лет. Частота развития вторичных опухолей после облучения протонами была ниже и составила 6,9 случаев на 1000 пациентов против 10,3 в группе фотонной терапии [31].

Применение протонной терапии при краниоспинальном облучении также должно способствовать снижению риска развития радиоиндуцированных опухолей. В исследованиях, основанных на математическом моделировании и данных о биологических эффектах ионизирующего излучения, предиктивный риск развития вторичных опухолей оказался в 4-10 раз выше, а предиктивный риск смерти от вторичных опухолей в 2-5 раз выше при использовании фотонной лучевой терапии, чем в случае применения протонов [32]. При оценке рисков, связанных с проведением краниоспинального облучения у пациентов с медуллобластомой, было установлено, что вероятность развития радиоиндуцированных опухолей при использовании протонной терапии существенно ниже, чем при использовании фотонов, и составляет 4% и 30% соответственно [33].

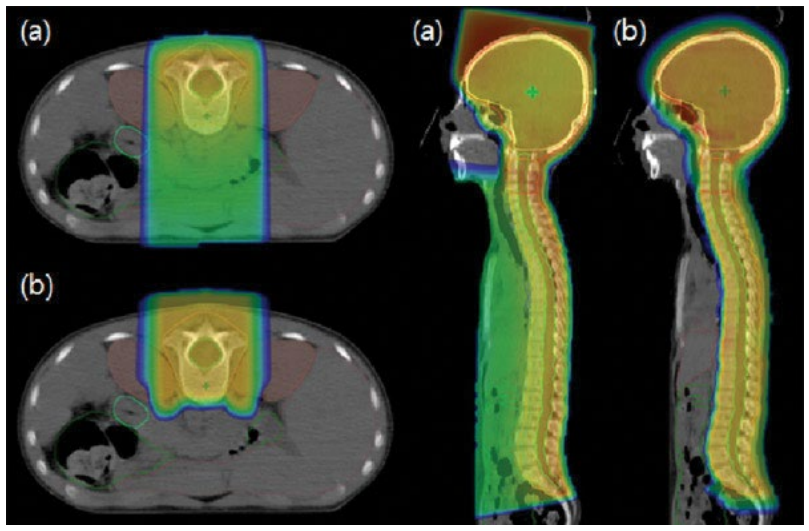


Рисунок 2. *Распределение дозы при фотонной (a) и протонной (b) терапии.*

Подобное преимущество протонной терапии является следствием значительного снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани (рис.2) и наблюдается не только в случае краниоспинального облучения, но и при лечении ретинобластом, сарком костей и мягких тканей, рабдомиосарком и других злокачественных опухолей. Снижение риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей является важным фактором, свидетельствующим о необходимости применения протонной терапии у пациентов детского возраста.

Экономические преимущества

В ряде исследований было отмечено, что снижение риска развития постлучевых осложнений при использовании протонной терапии также приводит к значительному снижению финансовой нагрузки на систему здравоохранения за счет уменьшения расходов на лечение осложнений. Значительная экономия средств достигается путем снижения частоты развития таких побочных эффектов, как потеря слуха, потеря зрения, кардиотоксичность, развитие радиоиндуцированных опухолей. Экономические расчеты, выполненные в условиях Шведской системы здравоохранения, показали более чем двукратное снижение расходов на лечение постлучевых осложнений в случае применения у детей протонной терапии, в отличие от фотонного облучения (см. таблицу). Снижение дозы на гипоталамус на 10 Гр при использовании протонов значительно снижает риск развития гормональной недостаточности и, следовательно, позволяет сократить расходы на проведение последующей заместительной гормонотерапии.

Таблица1. *Стоимость фотонной и протонной лучевой терапии при медуллобластоме [34].*

	Фотонная терапия	Протонная терапия	Различие
Лучевая терапия	5 622$	13 552$	x2,5
Лечение осложнений	44 905$	5 613$	x8
Всего	50 527$	19 165$	x2,6

В 2016 году был опубликован об-

Продолжение на стр. 12

Начало на стр. 11

зор исследований, посвященных оценке стоимости применения протонной терапии в зависимости от патологии и возраста пациентов [35]. Было установлено, что с точки зрения финансовой нагрузки на систему здравоохранения применение протонной терапии может быть экономически эффективным при местнораспространенных формах НМРЛ, при терапии рака левой молочной железы, опухолей головы и шеи, у пациентов детского возраста.

Любую, даже самую эффективную методику лечения очень легко дискредитировать. Особенно в тот период, когда идет определение показаний для применения и места данной методики среди других видов терапии. Одним из ключевых факторов, определяющих эффективность метода, является правильный отбор пациентов. Если активно набирать в группу протонной терапии пациентов с метастатическим поражением головного мозга или проводить лечение только детям, но с глиомами ствола, то мы не увидим преимуществ протонной терапии. Чуда на произойдет, пациенты с изначально плохим прогнозом не станут жить дольше за счет применения протонов.

В разных Центрах проблему отбора пациентов для протонной терапии решают по-разному. Где-то исходят из принципов экономической целесообразности, в других клиниках используют специальные прогностические модели, которые помогают оценить риски развития нежелательных явлений при использовании протонов и фотонов у пациента с тем или иным заболеванием. Исходя из физических особенностей протонов, можно выделить несколько групп пациентов, для которых применение протонной терапии является наиболее предпочтительным:

1. Пациенты, у которых в силу особенностей расположения опухоли невозможно подвести требуемую противоопухолевую дозу, не вызвав тяжелого лучевого повреждения здоровых тканей.

2. Пациенты из группы благоприятного прогноза, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни и высоким риском дожить до вторичных радиоиндуцированных опухолей или поздней лучевой токсичности.

3. Пациенты, нуждающиеся в проведении повторного курса лучевой терапии по поводу рецидива.

В 2017 году Американское Общество Радиационных Онкологов (ASTRO) опубликовало специальный документ для страховых компаний, согласно которому покрытие расходов при использовании протонной терапии рекомендовано для пациентов с опухолями органа зрения, с доброкачественными и злокачественными опухолями спинного мозга, больным с опухолями основания черепа (в т.ч. хордомами), с гепатоцеллюлярным раком, всем пациентам детского возраста и пациентам, нуждающимся в проведении повторного курса лучевой терапии по поводу рецидива [36].

Помимо перечисленных в данной статье злокачественных опухолей, протонная терапия также может иметь потенциальное преимущество при лечении рака прямой кишки, желудка, поджелудочной железы, опухолей костей и мягких тканей (за счет снижения лучевой нагрузки на кишечник, мочевой пузырь, легкие, спинной мозг). Уменьшение патологического воздействия на костный мозг и снижение гематологической токсичности может способствовать более активному применению химиотерапии конкурентно с протонной лучевой терапией.

В настоящее время идет активное накопление опыта клинического применения протонной терапии. Ежегодно стартуют новые проспективные исследования, посвященные изучению роли протонов в лечении онкологических заболеваний. Полученные результаты должны помочь определить группы пациентов, для которых протонная терапия будет иметь решающее значение в улучшении контроля над заболеванием, повышении общей выживаемости и сохранении качества жизни.

Тимур Митин: Станет ли вскоре вся лучевая терапия протонной? Аргумент «ПРОТИВ»

Являются ли протоны более предпочтительными, чем фотоны, и станет ли вскоре вся лучевая терапия протонной?.. На мой взгляд, любые дебаты несут риск ошибки, поскольку мир не представляется лишь черным или белым для большинства аспектов нашей жизни. Однако я вполне убежден, что протоны пока не готовы полностью заменить фотоны и электроны в лучевой терапии. Надеюсь, что со временем протоны будут доступнее и дешевле и, следовательно, станут еще одной модальностью в арсенале радиационного онколога, в комбинации с фотонами и электронами, что выглядит наиболее предпочтительно для каждого индивидуального пациента на основании дозиметрических представлений. Вместе с тем моя уверенность в том, что протонные установки не способны заменить линейные ускорители электронов повсеместно, велика.

Я не хочу казаться Дон Кихотом, сражающимся с ветряными мельницами протонных центров. У меня был личный опыт лечения пациентов протонами в Массачусеттском Главном Госпитале в Бостоне. Теперь я работаю в академическом центре штата Орегон, где протонов нет, и когда меня спрашивают, нужны ли нашей клинике протоны, я всегда отвечаю, что пока считаю это неоправданным вложением капиталов. В трех часах от моего центра, в Сиэттле, есть протонный центр Вашингтонского Университета, куда я посылаю своих пациентов, когда считаю, что им протоны помогли бы потенциально улучшить результаты лечения. В среднем таких больных набирается не более 5 человек в год (педиатрической онкологией я не занимаюсь). И когда эти пациенты консультируются у моих коллег радиотерапевтов протонного центра Сиэттла, то по сравнительному анализу двух планов – с протонами и фотонами (а это является стандартной практикой в их центре) – только половине из них мои коллеги рекомендуют протоны. На мой взгляд, выгоднее оплатить нескольким пациентам в год дорогу в Сиэттл и проживание в гостинице, чем строить новый протонный центр в Портленде.

Пик Брэгга реален, и нет никакого сомнения в том, что физические свойства протонов имеют определенные дозиметрические преимущества. К слову, многие выдающиеся радиационные онкологи утверждали, что превосходства фотонов настолько очевидны, что даже нет необходимости проводить рандомизированные исследования по их сравнению с фотонами, это неприемлемо и даже неэтично [37-39].

Но протоны намного дороже фотонов, и это заставляет нас задуматься – а насколько велика должна быть клиническая разница, чтобы за нее больше платить? Представьте, что вы бронируете билет на рейс Москва-Лондон и видите, что один из рейсов быстрее других. Минут на 5. Захотите ли вы платить на 50% больше за перелет, который быстрее лишь на 5 минут? А если б разница была в 1 час?

В реальности система здравоохранения и авиационная индустрия во многом сравнимы, как минимум, по двум причинам: 1) прогресс и 2) конкуренция. Мы хотим летать быстрее и при этом безопаснее. А поскольку существует немало различных компаний – мы хотим летать дешевле. Точно так же мы хотим получить лечение более эффективное и менее токсичное. Мы надеемся получить лучшее из возможных видов лечения, независимо от цены. И при этом надеемся получить его бесплатно. Но что было бы, если б нам надо было заплатить за лечение, дающее лишь 1% прибавки к 5-летней выживаемости? Что если выживаемость остается такой же, но токсичность на 1% ниже при применении в два раза более дорогостоящего вида лечения? И какова должна быть величина этой разницы в цене?

Если за нас платят, будь то государство или какая-то компания, то цена нас мало тревожит. Но страховые фирмы в США заявили, что не будут оплачивать лечение, которое не основано на доказательной медицине. В медицине только рандомизированное исследование может доказать, является ли одно лечение лучше другого. Все ретроспективные исследования могут только предположить такую вероятность, обозначить гипотезу, которую затем следует либо доказать, либо опровергнуть. И протоны не являются исключением.

Давайте возьмем несколько клинических примеров. Ретроспективный анализ Национальной раковой базы данных США показал, что больные, которые получали лучевую терапию протонами по поводу рака легкого, имели лучшую выживаемость, чем пациенты, пролеченные фотонами [40]. Таких выводов (подтвержденных соответствующими графиками, рис.3) обычно бывает достаточно, чтоб пациент начал изыскивать возможность получения именно протонной терапии – а кто бы не хотел оказаться в числе принадлежащих верхней кривой?

Но почему протоны должны привести к лучшей выживаемости – если предписанные дозы были одинаковы? Возможно, облучение протонами более безопасно с точки зрения осложнений? Другое ретроспективное исследование из центра MD Anderson Cancer Center показало, что частота и эзофагитов, и, что важнее, пневмонитов была значительно ниже среди пациентов, пролеченных протонами, по сравнению с теми, кто получал фотонную лучевую терапию [41]. Фактически, аргументация в пользу протонов была настолько сильна, что одна пациентка 37 лет с немелкоклеточным раком легкого III N2 стадии после лобэктомии поехала в MDACC, когда она узнала, что ей надо пройти адъювантное облучение, и ей сказали, что протонная терапия – единственный путь избежать переоблучения сердца и легких, и протоны необходимы ей по медицинским показаниям! Страховая компания запросила мое мнение, и я затребовал лечебные планы как для протонов, так и для фотонов.

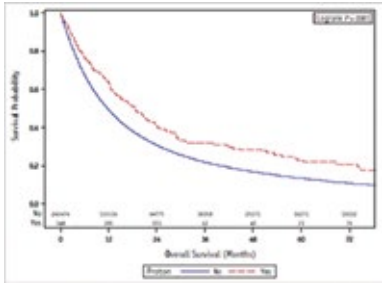


Рисунок 3. *Общая выживаемость больных НМРЛ, получавших протонную либо фотонную лучевую терапию [40].*

Честно говоря, требуется несколько минут, чтобы, взглянув поочередно на два плана, постараться понять, который из них выглядит дозиметрически более привлекательно (рис.4).

Гистограммы доза-объем также были чрезвычайно похожи, возможно, с минимальными расхождениями по малым дозам. Максимум дозы на спинном мозге был ниже с протонами (8,91 Гр против 20,13 Гр с фотонами) – но осложнения начинаются, когда доза достигает 45 Гр. К примеру: вода закипает лишь при 100 градусах по Цельсию, поэтому неважно, достигла температура воды 8 градусов или 20 в данный момент – вода не закипит. Дозы на легких были тоже очень схожи, сердце оказалось вне облучения в обоих случаях. Должна ли страховая компания платить вдвое больше за протонную терапию, если IMRT план обеспечивает чрезвычайно схожие дозиметрические параметры? Должна ли эта молодая женщина на 6 недель переезжать в другой город, платить за отель и питание, не видеть детей, не помогать им с домашним заданием, не жить обычной жизнью целых 6 недель, зная при этом, что она должна ценить каждый день этой жизни при ее диагнозе – НМРЛ III стадии?!

Единственный путь ответа на этот вопрос – рандомизированное клиническое исследование. И врачи из MDACC и Massachusetts General Hospital смогли это осуществить [42]. Больные были рандомизированы в группы протонной или фотонной лучевой терапии. Для каждого пациента было создано по 2 плана – протоны и IMRT. Временами один план выглядел лучше другого, однако больных с приемлемыми IMRT планами было больше, чем с протонными, и это стало первой неожиданностью. Второй сюрприз обнаружился на момент анализа данных: протоны минимизировали дозу на сердце, но не на пищеводе или легких! Фактически, несмотря на то, что малые дозы на легком (V5 и V10) были ниже с протонами, высокие дозы на легких (V20) были реально выше также на протонных планах. Наконец, истина открылась в графиках, демонстрирующих, что происходит, когда протоны включаются в рандомизацию. Не оказалось разницы по частоте лучевого пневмонита, не было различий ни в локальном контроле, ни в общей выживаемости. По результатам проспективного рандомизиро-

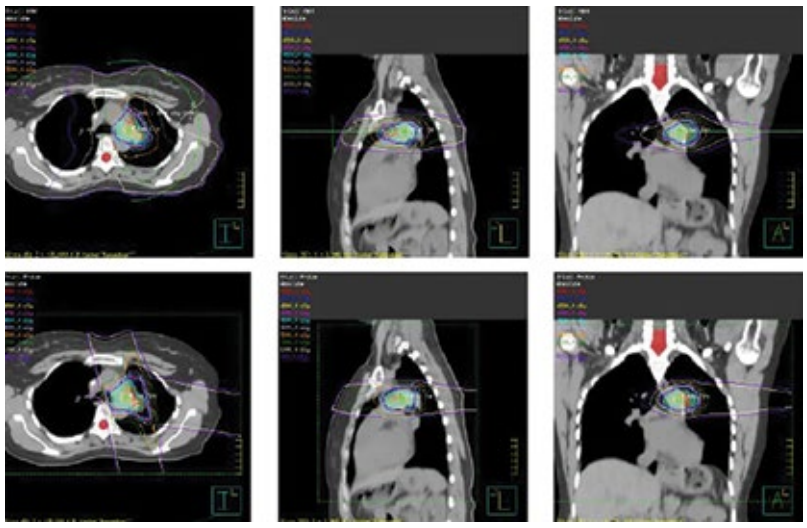


Рисунок 4. *Дозиметрические планы при облучении фотонами и протонами.*

ванного клинического исследования протоны не были безопаснее фотонов, и они же не стали эффективнее фотонов.

Обратимся к другому примеру – рак пищевода. Есть немало опубликованных данных по дозиметрическим вычислениям с красивыми картинками, ставящими под сомнение тот факт, что протоны лучше для больных раком пищевода. И снова ретроспективное исследование из MDACC вышло с изначальным предположением, что протоны уменьшают легочную и гастроинтестинальную токсичность по сравнению с IMRT (еще раз: при сопоставлении ретроспективных данных). Не только токсичность, но даже и показатели выживаемости ретроспективно выглядели лучше при сравнении протонов с IMRT [43, 44].

Но что происходит, когда сравнение проводится в рандомизированных клинических исследованиях? Результаты одного из них были представлены буквально недавно, в сентябре, на ASTRO 2019 [45]. Сто семь больных раком пищевода были рандомизированы в группу IMRT либо протонного облучения на фоне химиотерапии, исследователи оценивали прежде всего общую токсичность лечения и выживаемость без прогрессирования. Дозиметрически протоны выиграли, снизив дозу на сердце, легких и печени и даже поддерживая более высокие дозы на опухоли. Повлияло ли это на общую выживаемость? Нет. Ок, помогло это хотя бы улучшить выживаемость без прогрессирования? Нет. Как насчет частоты ответов? Смогла ли более высокая доза на опухолевом объеме отразиться в виде более высокой частоты полных патоморфологических ответов? Нет, показатели полных и частичных ответов оказались сопоставимы в обеих группах. Тогда, возможно, протоны оказались безопаснее и менее токсичны? Снова нет, как показала оценка качества жизни.

Рак простаты. В течение 2 лет в MGH мне приходилось лечить пациентов с раком простаты и протонами, и фотонами, наблюдая невероятно схожую частоту рецидивов, также как и схожую частоту осложнений со стороны прямой кишки. Ректальная токсичность, в частности, ректальная кровоточивость, обычно ассоциирована с более высокой дозой на передней стенке прямой кишки, которая получает такую же дозу, как и опухоль – и даже немного более высокую дозу с протонами, чем с фотонами. Я видел больных, прошедших протонную терапию по поводу локализованного рака простаты с диагностированным биохимическим рецидивом, видел много больных с ректальным кровотечением. Фактически, ретроспективные анализы предполагают, что применение протонов может быть ассоциировано с более высоким риском развития ректального кровотечения у больных раком простаты [46]. А вот совсем свежие данные – еще даже неопубликованные – от моих коллег из Вашингтонского Университета в Сиэттле [47]. У 50% больных развилось ректальное кровотечение I степени и у 25% – II степени после облучении простаты протонами. Проанализировав свои результаты, авторы поняли, что надо что-то менять.

Если мы хотим снизить ректальную токсичность при радикальном облучении простаты, для этого есть доказанно эффективный метод, который гораздо дешевле протонной терапии: все, что нужно сделать – поместить спейсер между простатой и передней стенкой прямой кишки, тем самым мы можем снизить риск любых осложнений со стороны этого органа с 9% до 2%, полностью ликвидировав токсичность степени 2+ [48]. Ректальное кровотечение перестает быть темой обсуждения при использовании спейсера. То же самое сделали мои коллеги в Вашингтонском университете – они стали использовать спейсер для своих пациентов, получающих протоны, и добились хороших результатов. Только возникает вопрос: а зачем нужно использовать более дорогое – и более токсичное – лечение, если все равно приходится использовать спейсер?

Наконец, в добавление к отсутствию клинических преимуществ по результатам рандомизированных исследований, протоны тоже небезопасны. Вспомните ранние этапы экспериментов с рентгеновским излучением, когда ни физики, ни врачи не имели понятия ни о том, какие дозы безопасны, ни о радиационно-индуцированных опухолях. Радиационные источники внедрялись вручную. Существует немало технических аспектов, которые делают протоны небезопасными в руках неопытных врачей и – особенно – неопытных физиков.

Однорукавное пилотное исследование по протонной терапии анального рака, проведенное в MGH – учреждении с, возможно, наибольшим опытом в этой области среди всех центров мира, было основано на дозиметрических преимуществах лечения протонным пучком [49]. К сожалению, двое больных во время лечения погибли, причем один из них – однозначно из-за возникших осложнений. Выживаемость и локальный контроль не были лучше по сравнению с фотонами. Токсичность 3 степени и выше также оказалась схожей с таковой при применении фотонов, по данным многочисленных проспективных исследований в Северной Америке.

Еще пример. Когда у детей, проходящих протонную лучевую терапию первичных опухолей головного мозга в проспективных исследованиях, зарегистрировали слишком высокую частоту некроза ствола мозга, NCI собрал панель экспертов – врачей, физиков, биологов, неврологов – и потребовал провести детальный анализ токсичности [50]. Более 6 с половиной сотен детей с опухолями задней черепной ямки проходили протонную лучевую терапию в 3 протонных центрах США – MGH, MDACC и университете Флориды. Частота симптомного некроза составила 2,38%, летальный некроз – у 0,4% пациентов. Радиационные онкологи и физики тщательно проанализировали планы всех пациентов с некрозом. Оказалось, что существует немало неопределенностей в отношении воздействия протонов на ткани. Относительная биологическая эффективность протонов не является универсально равной 1.1, как мы привыкли думать, а варьирует от ткани к ткани и от глубины к глубине. Фактически ОБЭ может увеличиться до 1.3 к концу пробега пучка, и если пучок заканчивается как раз на стволе, ствол по сути получает гораздо большую дозу, чем мы планировали подвести, – на 30% и даже выше. К тому же пик Брэгга заканчивается на определенной глубине, но вот ГДЕ точно – неизвестно. Этот феномен получил название «погрешность диапазона дозы». Из-за этой погрешности, с целью обеспечения адекватного покрытия опухоли, разные протонные центры добавляют различные отступы, которые в свою очередь прибавляют дополнительной токсичности протонам на органах, находящихся в непосредственной близости от мишени.

Я бы менее всего хотел, чтобы дети с опухолями головного мозга перестали получать протонную терапию, когда это возможно и клинически показано. Не стоит забывать, что и с IMRT может случиться некроз ствола мозга. NCI попросил Госпиталь Emory провести ретроспективный анализ подобных пациентов с опухолями задней черепной ямки, пролеченных с помощью IMRT [51]. И да, действительно, стволовой некроз – крайне негативное последствие любой лучевой терапии, как протонной, так и фотонной. Но оно может быть контролируемо при особо тщательном планировании. В университете Флориды более ранние протоколы лечения, позволявшие подведение бОльших доз к стволу мозга, приводили к очень высокому риску его некроза. Как только протоколы были выверены и максимально возможные дозы на стволе были уменьшены, частота некрозов снизилась до нуля.

Таким образом, протонная терапия должна проводиться с высочайшей осторожностью и с наличием опыта персонала. Протоны зачастую в литературе сравнивают с острейшим хирургическим скальпелем – что ж, если вы дадите более острый скальпель неопытному хирургу, только что вышедшему из института, и попросите его выполнить панкреато-дуоденальную резекцию, то, наиболее вероятно, риск осложнений будет неимоверно высок. То же самое и с протонами. То, что центр инвестировал 100 миллионов долларов и построил протонный центр, отнюдь не означает, что все показатели сразу начнут расти, а осложнения тут же уменьшатся. Я бы даже сказал, все будет наоборот – центр будет проходить долгий и трудный путь становления, путь ошибок и их усвоения.

Если в клинике с фотонным ускорителем вполне может работать один врач и один физик, протонная терапия сродни ракетной науке. Список физиков со степенью, работающих в протонном центре MDACC, составляет десятки имен. Число только физиков, работающих в протонном центре MGH, превышает семьдесят – высококлассных специалистов, обеспечивающих качество и безопасность (насколько это возможно) протонной лучевой терапии для каждого пациента. Описание процесса дозиметрического планирования и верификации плана для каждого больного в MGH и реальное начало лечения каждого протонного пациента сродни запуску ракеты в космос. Все это требует опыта, экспертизы, людских ресурсов и финансирования. И при этом не исключает риск неудач.

Итак, на данный момент не существует рандомизированных исследований, которые бы показали какие-либо преимущества протонной терапии для онкологических больных. Поэтому миф, что протоны эффективнее и безопаснее – всего лишь миф, но становящийся религией. Врачи в подобных центрах, пропагандирующие и поддерживающие этот миф в угоду собственному финансовому благополучию, заслуживают лишь порицания. По данным постера, представленного на ASCO 2019 канадскими авторами [52], веб-сайты центров протонной терапии вводят больных в заблуждение, утверждая, что протоны повышают шанс излечивания (61% утверждений), минимизируют осложнения (85%) и приводят к улучшению качества жизни (39%).

Однако размножение протонных центров в мире имеет одно преимущество: то, что со временем опыта по применению протонов будет больше и, будем надеяться, врачи в команде с медицинскими физиками научатся проводить более безопасную и не столь дорогую протонную лучевую терапию. Исследования в этой области активно продолжаются.

И все же я хочу быть оптимистом. Есть ли будущее у протонов? Есть ли шанс у них стать стандартным лечением? Да, есть – если мы докажем явное преимущество у метода облучения под названием FLASH-RT: когда вместо дозы в 1 Грей в минуту ткани получают более 40 Грей за секунду! Пока эта технология находится в стадии развития, но уже есть первые интригующие результаты экспериментов на животных, которые демонстрируют высокую эффективность и чрезвычайно низкую токсичность технологии [53]. И пока FLASH-RT возможна только с использованием протонов.

Но мы еще не используем все возможности фотонов в нашей практике. Взгляните на эти лечебные планы, находящиеся рядом друг с другом (рис.5). Изодозное распределение справа с краю выглядит чрезвычайно схожим с тем, что в центре. В клинике университета UCLA разработана техника планирования «4π», осуществить которую можно на любом ускорителе путем оптимизации множественных некопланарных пучков с помощью продвинутого алгоритма планирования. Рискну утверждать, что с подобной технологией мы сможем максимально приблизиться к протонным планам в большинстве клинических ситуаций, но по цене стандартной фотонной терапии.

…Между самолетом Конкорд и протонным ускорительным комплексом – как ни странно это звучит – масса схожего (рис.6). И протоны, и сверхзвуковые пассажирские самолеты – отнюдь не новые изобретения: оба были разработаны больше 50 лет назад. И конкорды, и протонные центры были как минимум в 10 раз дороже, чем их соперники – Боинги и линейные ускорители. Затраты на использование значительно выше. Только счет за годовую электроэнергию в протонном центре достигает 1 миллиона долларов – в отличие от максимум 8 тысяч долларов в клинике с линейным ускорителем. Последний Конкорд совершил полет в 2003 году. Не побоюсь предположить, что участь протонных центров была бы такой же, если бы система здравоохранения функционировала исключительно по принципу затраты-потребности.

Однажды мы сможем летать на Луну или Марс, и нам однозначно придется летать туда на ракетах. Но для полета из Москвы в Санкт-Петербург в данный момент, да и

Продолжение на стр. 15

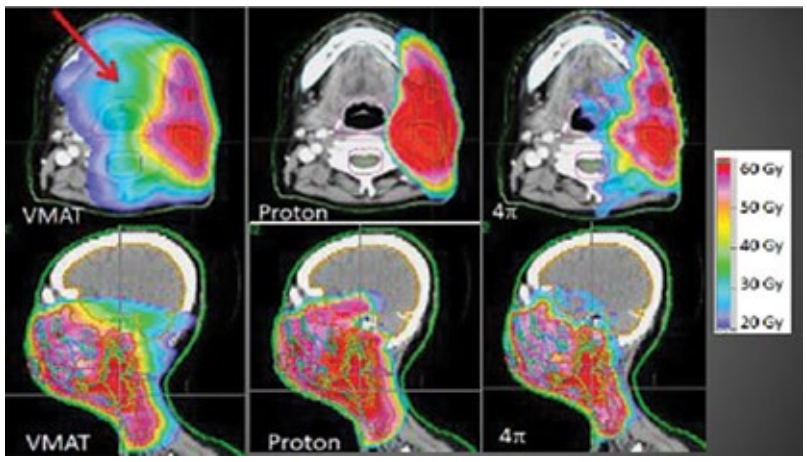


Рисунок 5. *Изодозные распределения при использовании VMAT, протонного облучения и техники «4ϖ» фотонной лучевой терапии при опухолях головы и шеи [54].*

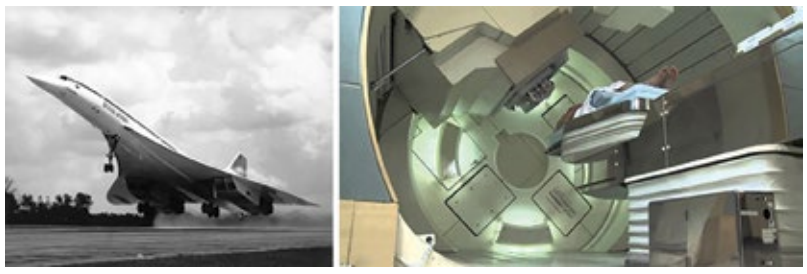
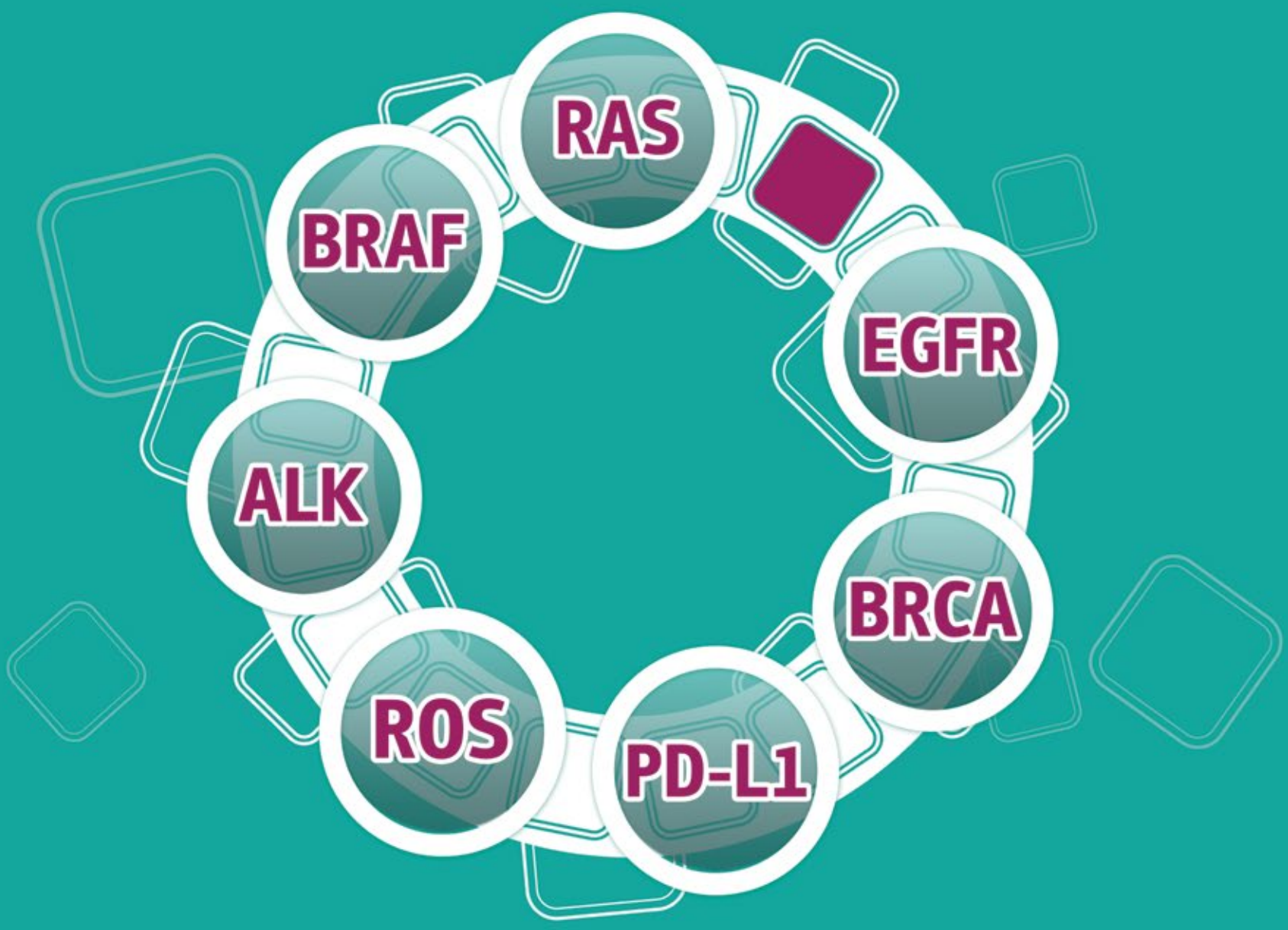


Рисунок 6. *Сверхзвуковой самолет Конкорд и протонный ускоритель.*

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

Национальная программа Российского общества клинической онкологии

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



WWW.CANCERGENOME.RU

Roche AstraZeneca Pfizer AMGEN NOVARTIS MSD

Начало на стр. 13

в будущем, именно самолеты останутся более дешевыми, доступными и надежными. Такая же долгая и славная судьба, на мой взгляд, будет и у фотонов.

Вопросы и ответы экспертов

1. Учитывая огромную затратность строительства и дальнейшей эксплуатации протонного центра, а также тот факт, что практически ни одно проспективное клиническое исследование пока не продемонстрировало явных преимуществ протонной терапии над фотонной в отдаленных результатах, оправдано ли открытие большего количества протонных центров в мире и в России в частности?

Massachusetts General Hospital, USA:

Полагаю, нам не стоит говорить о фотонах и протонах в контексте «или-или», «черное-белое». Показания к назначению протонной терапии, как показывают клинические данные, лежат в некоей серой зоне: протоны могут иметь потенциальные преимущества для определенной категории больных – но эти категории пока точно не определены (за исключением пациентов детского возраста в силу определенных причин). Главный урок, который мы вынесли, состоит в следующем: стало ясно, что дозиметрические преимущества протонов не транслируются в преимущества в отдаленных результатах.

Доктор Митин представил яркие аргументы против протонов, ссылаясь на клинические исследования, которые не продемонстрировали явных плюсов этого вида лучевой терапии, несмотря на его высочайшую стоимость и ограниченное количество центров. Доктор Воробьев, наоборот, корректно выдвинул контраргументы в пользу использования протонов – это была его основная задача.

Будучи специалистом в области рака молочной железы, я хотел бы сконцентрироваться на примере идущего в настоящее время рандомизированного исследования III фазы RADCOMP по сравнению результатов протонной и фотонной лучевой терапии у больных раком молочной железы, получающих облучение расширенными полями с включением парастернальных лимфоузлов. Ожидаю, что результаты этого исследования будут схожими с другими, т.е. без явной разницы между протонами и фотонами. **Причины заключаются в следующем:**

4. улучшение фотонных дозиметрических планов с VMAT и задержкой дыхания, с минимизацией дозы на сердце, что резко сокращает наибольшее преимущество протонов;

5. включение большого числа больных, для которых потенциальные преимущества протонов маловероятны (RADCOMP включает пациенток с правосторонней локализацией, чтобы вовремя набрать больных), что разбавит какой-либо потенциальный выигрыш той узкой когорты больных с возможными преимуществами;

6. протоны, как новая модальность, потребуют солидного периода «врабатывания», обучения, когда – в отсутствие достаточного опыта – ожидаемо большее количество ошибок.

Наиболее частые непреднамеренные осложнения таковы:

- более яркая эритема и телеангиэктазия, ухудшающие косметические результаты – по причине того, что доза на коже может быть выше (данные MGH центра, Gallant-Girodet et al., 2014);
- большая частота фиброзов кожи и клетчатки из-за большей относительной биологической эффективности протонов (необходимо проведение клинических исследований, чтобы понять, можно ли снизить стандартную дозу облучения при использовании протонов);
- есть мнение, что частота контрактур имплантатов, резко ухудшающих косметический эффект, может быть выше с протонами (исследования в этом направлении проводятся в настоящее время).

Без сомнения, требуется больше опыта и больше исследований для минимизации этих осложнений – но мы пока далеко от этого.

В то же время я глубоко убежден, что протонная лучевая терапия способна дать явные преимущества определенным категориям больных, хотя клинически подтверждения пока отсутствуют, например:

- распространенные опухоли у молодых пациенток с потенциально высокой выживаемостью на фоне таргетного лечения (Her2-позитивные), когда требуется адекватное покрытие всех очагов с минимизацией дозы на критических органах);
- пациентки с анатомически неблагоприятными особенностями строения грудной клетки, когда ни одна технология фотонной лучевой терапии не обеспечит адекватного покрытия мишени и ограничения дозы на критических органах;
- больные с выраженной сердечной патологией (крупный метаанализ Darby et al. в NEJM 2013 года показал удвоение риска инфарктов миокарда у этой категории пациенток);
- пациентки со сниженной подвижностью руки на стороне поражения при невозможности стандартного позиционирования для облучения фотонами;
- больные с предрасположенностью к раку (с мутацией p53);
- возможно, при повторном облучении по поводу локорегионального рецидива (это относится и к больным с опухолями любых локализаций).

Но при этом маловероятно, что стратификация по этим факторам и последующий анализ в проспективных рандомизированных исследованиях когда-либо будут выполнены, и вышеуказанные показания к протонной терапии должны быть тщательно взвешены с учетом стоимости лечения и недостатка ресурсов для его осуществления.

В заключение: мы должны несомненно приветствовать новые технологии, поддерживать и изучать их – но не применять их на всех подряд. При определении показаний нужно руководствоваться здравым смыслом и всегда помнить о стоимости лечения, а также включать пациентов в проспективные исследования для дальнейшего анализа и пополнения собственного опыта.

Евгений Хмелевский, главный внештатный радиотерапевт России:

В целом, эффективность современных технологий фотонной лучевой терапии близка к эффективности протонной терапии. Потенциальный выигрыш последней, связанный со снижением лучевой нагрузки на здоровые ткани, пока, к сожалению, не подтвержден результатами прямых сравнительных рандомизированных исследований. Подобные исследования начали реализовываться лишь в последнее время. Поэтому о вытеснении фотонной лучевой терапии протонной говорить сегодня не приходится. Тем не менее, очевидны преимущества различных технологий протонной терапии в детской онкологии, при различных новообразованиях головы и шеи (в первую очередь – при хордомах и хондросаркомах основания черепа, увеальных меланомах), мальформациях сосудов головного мозга. Наконец, заметных преимуществ протонной терапии, отчасти уже подтверждающихся на клиническом уровне, можно ожидать при реализации жестких высокодозных схем химиолучевого лечения, при повторной лучевой терапии, а также у пожилых пациентов со сниженными резервами толерантности.

Учитывая эти данные, на нынешнем этапе развития отечественной медицины приемлемым количеством центров протонной лучевой терапии с пропускной способностью порядка 1,5 тыс. пациентов в год можно считать величину не более пяти-шести.

Александр Филимонов, Генеральный директор ООО «ПЭТ-Технолоджи» Подольска:

Оценивая потенциал использования протонной терапии, мы сравниваем метод с современной радиотерапией на линейных ускорителях (подразумевается использование методик IMRT/VMAT) по критериям безопасности и эффективности. Во вторую очередь мы говорим об экономической целесообразности создания протонных центров, принимая во внимание и текущий статус развития радиотерапии.

Протоны обладают физическими свойствами, которые дают преимущества в распределении дозы по сравнению с фотонами линейных ускорителей. Снижение дозной нагрузки на окружающие нормальные ткани потенциально уменьшает риск острой и поздней токсичности, дает возможность подвести к опухоли более высокие дозы с повышением вероятности ее контроля. По ретроспективным оценкам исследователей, от 13% до 16% пациентов, получивших традиционную лучевую терапию, могли бы получить преимущества при проведении протонной терапии.

Безусловно, лучшее дозное распределение в модели не может подменить хорошо спланированные клинические исследования. В этом аспекте протонная терапия показала не вполне однозначные результаты в зависимости от локализации опухоли и критериев оценки эффективности. Доказанные преимущества установлены при лечении опухолей детей, медуллобластомы. Целесообразность использования протонов признана для отдельных клинических случаев с локализацией мишени рядом с жизненно важными структурами.

Кроме клинических рекомендаций, при оценке метода лечения имеет значение и финансовая нагрузка на систему здравоохранения. Высокая стоимость лечения протонами традиционно связана с большими капитальными затратами на создание протонного центра, кратно превышающими расходы на центр радиотерапии с линейными ускорителями. До недавнего времени затраты на создание протонного центра превышали 200 млн. долларов США. Однако реалии сегодняшнего дня требуют переоценки этой позиции, поскольку стоимость оборудования существенно снизилась, на рынке появились компактные циклотроны и синхротроны. Создание центра «под ключ» сейчас обойдется в 30-60 млн. долларов США, т.е. около 2,5 млрд. рублей. Кроме того, если протонный центр возводится как часть центра радиотерапии с линейными ускорителями, то относительные затраты будут ниже. Срок эксплуатации оборудования для протонной терапии более чем в два раза превышает ресурс линейного ускорителя и составляет не менее 15 лет. Наконец, пропускная способность процедурных протонной терапии также существенно повысилась, приблизившись к таковой у линейных ускорителей. Таким образом, появились все основания для снижения стоимости лечения и повышения его доступности.

Возможность развития протонной терапии следует соотносить и с текущим статусом радиотерапии в стране. Для государства в безусловном приоритете должно быть обеспечение доступности современной лучевой терапии с повышением уровня использования лучевой терапии не менее чем до 35-40% от первично выявленных случаев злокачественных новообразований, в том числе за счет установки новых линейных ускорителей и замены ими дистанционных гамма-терапевтических аппаратов. Финансирование протонной терапии до этого должно быть ограничено клиническими ситуациями, при которых протоны имеют доказанные преимущества (например, у детей). При достижении должного уровня использования радиотерапии на горизонте планирования от 3 до 10 лет новые протонные центры должны покрывать потребность территорий не менее чем с 20 млн. жителей и располагаться рядом с онкологическими учреждениями, в том числе оказывающими помощь детям.

2. Каков опыт работы вашего протонного центра? Были ли яркие достижения или неудачи?

Николай Воробьев, Центр протонной терапии Медицинского института им. Березина Сергея, Санкт-Петербург:

За 22 месяца работы в нашем Центре прошли лечение 540 пациентов с различной патологией – с доброкачественными и злокачественными опухолями различных локализаций. Что интересно, 20% – это больные с рецидивом после проведенной ранее лучевой терапии, они требуют особо тщательного подхода к планированию облучения.

Самым сложным для нас было перестроиться на работу с детьми. Мы занимаемся лучевой терапией более 10 лет, но впервые нам пришлось столкнуться с таким количеством пациентов детского возраста – сегодня это 55% от всего потока. Работа с детьми требует не только знания специальных протоколов лечения, но и создания отдельной инфраструктуры с привлечением детских онкологов, психологов, анестезиологов. Сегодня в Центре каждый день под наркозом проходит лечение около 20 детей, часть из них параллельно получает химиотерапию. Психолог и аниматоры занимаются с детьми, стараясь сделать пребывание и лечение максимально комфортным.

Отдельным достижением мы счи-

таем то, что к нам приезжают на лечение пациенты из-за рубежа, на сегодняшний день их уже 34. Приезжают они не только из стран бывшего СНГ, но и из Канады, Израиля, Австралии, Болгарии, Эстонии, Латвии, Кувейта. В настоящий момент у нас заключен договор с крупнейшими больничными кассами Израиля, согласно которому израильские врачи направляют пациентов на протонную терапию в наш Центр.

2. Насколько компетентна команда физиков и врачей в плане работы с протонным излучением? Где и как долго персонал проходил обучение?

К сожалению, ответов о текущей работе, об обучении персонала и о коллективе в целом от представителей Центра протонной терапии в Димитровграде так и не последовало. Можно предположить, что центр, находящийся в самом начале своего становления, испытывает ряд сложностей, в том числе и кадрового порядка, и о каких-либо достижениях говорить пока слишком рано.

Николай Воробьев:
Все физики и врачи проходили обучение за границей. В 2017 году наша команда отправилась в двухмесячную поездку по Центрам протонной терапии в США, посетив Тренировочный Центр Varian в Лас-Вегасе, University of Cincinnati Children's Proton Therapy Center, Maryland Proton Treatment Center. Также в 2017 году мы прошли месячный курс подготовки в одном из крупнейших Центров протонной терапии в Европе – Center for Proton Therapy, Paul Sherer Institute в Швейцарии. В 2018 году проходили дополнительную стажировку во Франции, в Institut Curie Proton Therapy Center. С 2015 года наши специалисты не пропустили ни одного международного конгресса по протонной терапии PTCOG, а в 2019 г. в Манчестере уже представили постер с презентацией клинического случая из собственной практики.

3. Вопрос всем экспертам: в вашей сегодняшней практике, если бы у вас был доступ к протонам без ограничений по финансовым и логистическим соображениям, какому проценту ваших больных вы бы рекомендовали протоны?

Николай Воробьев:
Одна из основных наших задач в данный момент – определить, каким пациентам имеет смысл проводить именно протонную терапию, несмотря на ее высокую стоимость. С самого начала работы мы очень тщательно подходим к отбору больных, направленных именно в наш центр протонной терапии. Тем, кто нуждается в паллиативной или симптоматической терапии, мы, конечно, предлагаем фотонное облучение на современных линейных ускорителях в нашем Центре. Но таких пациентов у нас не более 10% от всего потока. Остальные пациенты в той или иной степени могут получить определенные преимущества в случае применения протонов.

Тимур МитинТимур Митин:
Думаю, что примерно у 1 из 30 моих пациентов протоны могут иметь потенциальное преимущество. Но когда я обсуждаю с ними мои соображения по поводу протонной терапии, лишь 1 из 4 соглашается поехать на консультацию в ближайший протонный центр в Сиэттле (3 часа на машине). В итоге после сравнения двух планов (протонного и фотонного) мои коллеги из центра в Сиэттле рекомендуют протоны лишь 1 из 3 пациентов, приехавших на консультацию. Поэтому процент получается очень и очень небольшой.

Alphonse TaghianAlphonse Taghian:
Поскольку я занимаюсь только раком молочной железы, я следую тем показаниям и ограничениям, которые уже назвал, а также набираю пациенток в исследование RADCOMP. Поэтому процент больных, идущих на протоны, мал – 3-5%. Однако, даже если б не было никаких ограничений со стороны страховых компаний или по стоимости, не думаю, что он превысил бы 10-15%, и, возможно, только из-за того, каких пациенток я обычно лечу в MGH – более молодых, с более распространенным процессом, с трижды негативными или Her2-позитивными опухолями. При этом я абсолютно уверен, что с фотонами мы делали и будем делать высококачественную лучевую терапию.

Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb (раздел «Новости онкологии»)

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПАЦИЕНТЫ ИМЕЮТ ВЫСОКИЙ РИСК ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ COVID-19, ВЫЗВАННОЙ КОРОНАВИРУСОМ

Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии коронавируса. Новый тип коронавируса относится к бетакоронавирусам (SARS-CoV-2), вызывающим острый респираторный синдром (COVID-19). Наибольшее число случаев в настоящий момент было зафиксировано в Китае. Китайские учёные проанализировали течение болезни COVID-19 у онкологических пациентов. Статья была опубликована в журнале Lancet Oncology.
Онкологические больные более восприимчивы к инфекциям из-за системного иммуносупрессивного состояния, вызванного злокачественными новообразованиями и непосредственно противоопухолевой терапией. Известно, что многие виды лекарственного лечения влияют на лейкоциты, вызывая в некоторых случаях фебрильную нейтропению и лимфопению (химиотерапия) или непосредственно повышают риск инфекций, оказывая иммуносупрессивное действие (например, mTOR ингибиторы). Также проводимое хирургическое лечение является фактором риска развития инфекций.
Следовательно, эти пациенты могут иметь повышенный риск тяжёлого течения COVID-19 и, соответственно, худший прогноз.
Из первых 1590 случаев коронавируса в Китае 18 (1%) пациентов имели злокачественные новообразования. Рак легкого был наиболее часто встречаемой опухолью (28%). 4 пациента получили противоопухолевое лечение в течение последнего месяца, остальные были условно выздоровевшими после проведенного хирургического лечения. При сравнении с неонкологическими пациентами больные раком были старше, чаще курили, имели тахипноэ (учащенное и глубокое дыхание), более выраженные признаки изменений на КТ. Отличий по полу не было, равно как и по другим симптомам, сопутствующим заболеваниям, исходным изменениям на рентгенограммах.
У онкологических больных отмечалась более высокая частота тяжелых событий (7 [39%] из 18 пациентов), требующих нахождения в отделении интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких или приведших к смерти, по сравнению с пациентами без рака (124 [8%] из 1572 пациентов; p = 0,0003). Кроме того, пациенты, которые получили химиотерапию или хирургическое вмешательство в прошлом месяце, имели численно более высокий риск (3 [75%] из четырех пациентов) клинически тяжелых событий, чем те, кто не получал химиотерапию или хирургическое вмешательство (6 [43%] из 14 пациентов).
Эти риски были дополнительно подтверждены в анализе с помощью логистической регрессии (отношение рисков [ОР] 5,34, p=0,0026) после учета других факторов риска, включая возраст, историю курения и коморбидность. Наличие рака представляло наибольший риск осложнений. Среди больных раком пожилой возраст был единственным дополнительным фактором риска тяжелых событий (ОР 1,43, p=0,072). Больные раком легкого не имели более высокой вероятности тяжелых событий по сравнению с больными другими типами рака (1 [20%] из 5 больных раком легкого против 8 [62%] из 13 пациентов с другими типами рака; p = 0,294).
Также авторы использовали регрессионную модель Кокса для оценки зависящей от времени опасности развития тяжелых событий и обнаружили, что у онкологических больных ухудшение происходило быстрее, чем у пациентов без рака (среднее время до тяжелых событий 13 дней [6–15] по сравнению с 43 днями [20 - не достигнуто]; p <0,0001; ОР=3,56).
Таким образом, исследователи делают вывод, что онкологические пациенты имеют более тяжёлое течение болезни COVID-19, сопряженное с высоким риском развития осложнений.
Американское противораковое общество также отмечает высокую вероятность более тяжёлого течения COVID-19 у онкологических пациентов, рекомендуя больным и лицам, осуществляющим уход за ними, принимать особые меры предосторожности, чтобы снизить риск заражения коронавирусом.

Источники:
1.Wenhua Liang et al. Lancet Oncology, Volume 21, issue 3, P335-337, March 01, 2020.
2. Вебсайт American Cancer Society

RUSSCO О РЕЗУЛЬТАТАХ ОПРОСА УЧАСТНИКОВ XXIII РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА (2019 г.)

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO), подводя итоги XXIII Российского онкологического конгресса, прошедшего в ноябре прошлого года, провело среди почти 5 000 участников опрос о научной составляющей и качестве его организации.

В опросе приняли участие представители 40 регионов России и 6 стран ближнего зарубежья, среди которых были не только непосредственно онкологи, радиотерапевты, хирурги, но и врачи еще 20 смежных специализаций со стажем работы от одного до более чем сорока лет.

Отвечая на вопрос об актуальности программы РОК-2019, почти 87% респондентов отметили, что она соответствовала их ожиданиям и даже превзошла их. Особенно важными для участников они сочли информацию о новых подходах, применяемых в лечении, а также результаты исследований в области морфологии и генетики.

Оценивая качество выступлений в целом, подавляющее большинство участников опроса (более 95%) признали, что экспертный опыт докладчиков и доступность донесения информации не только соответствовали ожиданиям, но и превзошли их.
Фактически все сессии Конгресса были перечислены респондентами в разделе «Наиболее успешные». В качестве самых востребованных можно указать совместные сессии: ASTRO-RUSSCO, ASCO-RUSSCO и ESMO-RUSSCO, ведь именно из них участники Конгресса смогли узнать самую новую информацию о мировых достижениях в сфере научных онкологических исследований и результатах их практического применения.

В качестве пожеланий по дальнейшему улучшению организации сессионных заседаний опрошенные назвали следующие:
- расширить секцию по вопросам фундаментальной онкологии;
- юридические вопросы не совмещать с другими программными темами и обсуждать в больших по вместимости аудиториях;
- организация здравоохранения в онкологии (КСГ) – давать больше времени на общение врачей с представителями МЗ РФ;
- оставлять время на дискуссию и вопросы.

Также респонденты перечислили более 50 новых тем для следующего Конгресса. Вот лишь некоторые из них:
- хирургия ЖКТ с возможностью общения с хирургом в онлайн-режиме;
- лучевая терапия после реконструктивно-пластических операций на молочной железе (с имплантами): мастер-класс по оконтуриванию в подобных случаях;
- новое в лечении нейроэндокринных опухолей;
- первые результаты внедрения ЦАОПов (опыт работы, проблемы).

Было высказано более 15 пожеланий к Практическим рекомендациям RUSSCO, в частности:
- хотелось бы иметь алгоритмы генетической и иммуногистохимической диагностики и лечебной тактики при разных локализациях в виде таблиц;
- включить раздел о постлучевых осложнениях онкологических больных;
- включить раздел о лечении редких опухолей;
- включить раздел о психологической помощи пациентам;
- дать больше информации по реабилитации онкологических больных.

Ю. Егорова, зам. директора по организационной работе, руководитель отдела по организации мероприятий
С. Сидоров, PR-менеджер

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 3. 2020 – тираж 5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.