

СТРАНИЦА
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ

С.2-3

МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА

С.4-5

РАК
ЛЕГКОГО

С.6-7

НОВОСТИ
КРУПНЫХ
ЖУРНАЛОВ

С.8-9

ЭТО
ИНТЕРЕСНО

С.12



ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

R U S S C O

Выпуск №04 • 2023

АПРЕЛЬ 2023



Рене Магритт «Препятствие пустоты», 1965. Холст, масло, 81.3×65.1 см
Национальная галерея искусств, Вашингтон, США

Дорогие коллеги, дорогие друзья!

Апрель – срединный месяц весны – стал и месяцем конференций RUSSCO: «Рак легкого», «Онкоурология», «Онкоиммунология» состоялись и позволили нам обсудить множество актуальных вопросов в соответствующих направлениях онкологии, а также поразмышлять о том, в каком направлении мировое сообщество будет двигаться дальше. В нынешних непростых условиях сложно мыслить глобально, мы склонны решать каждодневные проблемы и делать шажки в завтрашний день – но свойство разума таково, что он конструирует невозможное, автоматически объединяя отдельные элементы в связанное целое из отдельных частей, что продемонстрировал известный бельгийский художник Рене Магритт в своей картине на этой странице газеты. По мнению сюрреалистов, мы не воспринимаем действительность такой, какая она есть: мы видим то, что хотим или ожидаем увидеть, а если что-то идет вразрез с нашими ожиданиями – мозг быстро «исправляет» ситуацию. Цельность, анализ и движение вперед – это то, что большинство из нас хотело бы видеть и в своей практической деятельности. Поэтому мы так часто анализируем свои клинические случаи и примеры коллег, изучаем собственные результаты работы, следим за новинками публикаций в крупных научных журналах и впитываем те данные, которые представляют нам лекторы в своих обзорах на различных мероприятиях. Апрельский номер газеты, надеемся, поможет вам в этом.

Впереди нас ждут крупнейшие научные события онкологического мира – конгрессы ESTRO, ASCO и другие, – а также ряд конференций и вебинаров RUSSCO, анонсы мероприятий представлены в номере и на сайте. Не за горами – отпускная пора, отдохновение от каждодневной рутины, возможность сменить обстановку и посвятить время себе. Пока же будем держать руку на пульсе!

Удачного мая, дорогие друзья!

...Есть еще острова одиночества мысли —
Будь умен и не бойся на них отдыхать.
Там обрывы над темной водой нависли —
Можешь думать... и камешки в воду бросать...

А вопросы... Вопросы не знают ответа —
Налетят, разожгут и умчатся, как корь.
Соломон нам оставил два мудрых совета:
Убегай от тоски и с глупцами не спорь.

Саша Черный, «Больному» (отрывок), 1910 год.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ДИСТАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА ДОКАЗЫВАЕТ СВОИ ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕРЕД ОТКРЫТОЙ ОПЕРАЦИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА



С.А.Тюляндин
Председатель Российского общества клинической онкологии, профессор, доктор медицинских наук, Москва

В хирургическом лечении злокачественных опухолей происходит постепенная замена открытых операций на лапароскопические и робот-ассистированные операции, которые при меньшей травматичности позволяют выполнить необходимые для успешного лечения радикальные вмешательства. Но этот переход, как

уже многократно было сказано, должен базироваться на результатах строго проведенных клинических исследований, желательны рандомизированных. Проведение рандомизированных исследований в хирургии затруднено стандартизацией, контролем выполнения самой операции и существенным влиянием опыта, технических возможностей и искусства оперирующего хирурга на конечный результат. Вот почему так опасно обосновывать переход на новые хирургические технологии для всех на основании опыта одного хирурга или одной клиники. Важно доказать, что новая технология будет работать в руках многих квалифицированных хирургов.

В марте этого года стали доступны 5-летние данные рандомизированного исследования, сравнивающего отдаленные результаты лапароскопической и открытой дистальной резекции желудка у больных раком желудка, выполненного в 37 онкологических центрах Японии. Основным критерием эффективности была 5-летняя безрецидивная выживаемость.

Согласно статистической гипотезе, лапароскопическая операция должна быть не хуже (non-inferior) открытой с крайним значением 95% доверительного интервала для риска рецидива 1,31. В исследовании включались больные раком тела и антрального отдела желудка T2-3N0-2. Всем больным выполнялась дистальная резекция желудка и лимфодиссекция D2, все операции выполнялись исключительно квалифицированными хирургами.

За период с ноября 2009 года по июль 2016 года в исследование было включено 502 пациента, которые были рандомизированы в группу лапароскопической дистальной гастрэктомии (n=248) или открытой дистальной гастрэктомии (n=254) с удалением лимфатических узлов D2. Клинические характеристики двух групп существенно не отличались. При медиане наблюдения 68 месяцев 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе лапароскопической операции составила 75,7%, в группе открытой операции – 73,9%, что соответствует относительному снижению риска

рецидива на 4% (HR=0,96) при показателях 95% доверительного интервала 0,72-1,26. Это подтверждает достижение non-inferiority с достоверностью p=0,03. Показатели 5-летней общей выживаемости составили 81,7% и 79,8% соответственно. Рецидив заболевания наблюдался у 17,7% больных в группе лапароскопической дистальной гастрэктомии против 18,1% в группе открытой дистальной гастрэктомии. Наиболее частыми зонами возникновения рецидива были лимфатические узлы (3,6% против 6,3% соответственно), брюшина (7,7% против 4,3%) и печень (2,8% против 4,7%).

Тяжелые послеоперационные осложнения наблюдались у 3,5% пациентов в группе лапароскопической дистальной гастрэктомии по сравнению с 4,7% пациентов в группе открытой дистальной гастрэктомии (p=0,64). Лапароскопическая операция требовала большего времени для выполнения (медиана – 291 мин. против 205 мин.) и сопровождалась более низкой кровопотерей (медиана – 30 мл против 141 мл). Не наблюдалось существенных различий

между группами в отношении повторной операции, реадмиссии или 30-дневной или внутрибольничной смертности.

Исследователи делают вывод, что результаты 5-летнего наблюдения за больными демонстрируют не худшую безрецидивную и общую выживаемость больных местнораспространенным раком желудка при выполнении квалифицированными хирургами дистальной гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 лапароскопическим методом в сравнении с открытой операцией. Лапароскопически ассистированную дистальную гастрэктомию с лимфодиссекцией D2 можно рекомендовать как стандартный метод лечения больных местнораспространенным раком тела и антрального отдела желудка.

Источник: Etoh T, Ohyama T, Sakuramoto S, et al. Five-year survival outcomes of laparoscopy-assisted vs open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: the JLSG0901 randomized clinical trial. JAMA Surgery. Published online: March 15, 2023.

ПАКЛИТАКСЕЛ И ТРАСТУЗУМАБ АДЬЮВАНТНО ДЛЯ БОЛЬНЫХ I СТАДИЕЙ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: 10-ЛЕТНИЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ АРТ

Больные HER2-позитивным (HER2+) операбельным раком молочной железы (РМЖ) выигрывают от назначения анти-HER2 терапии в комбинации с химиотерапией адьювантно. Для больных с I стадией, у которых риск прогрессирования без проведения такой терапии варьировал от 5% до 30% по данным различных авторов, по результатам исследования АРТ была предложена комбинация паклитаксела и трастузумаба. Авторы посчитали возможным для этих больных использовать короткий (12 недель) курс монохимиотерапии паклитакселем, сохранив стандартное назначение трастузумаба в течение года. Такая комбинация продемонстрировала блестящие отдаленные результаты: 7-летняя выживаемость без рецидива (ВБР), которая оценивала частоту развития локорегионального инвазивного рецидива, отдаленных метастазов и смерть от РМЖ, составила 97,5%. Эти данные послужили основанием для рекомендации комбинации 12-недельного паклитаксела и одногодичного трастузумаба в качестве стандартной терапии больных с I стадией HER2+ РМЖ. В мартовском номере Lancet Oncology подводятся 10-летние итоги наблюдения за больными в исследовании АРТ, а также результаты выполненных трансляционных исследований.

Напомним, что после оперативного вмешательства в исследование АРТ включались больные с HER2+ РМЖ с наибольшим размером первичной опухоли ≤3 см (T1-2) и отсутствием метастазов в подмышечных лимфоузлах (N0). Всем больным назначали паклитаксел в дозе 80 мг/м² еже-

недельно 12 недель и трастузумаб в начальной дозе 4 мг/кг с последующим введением 2 мг/кг еженедельно в течение 12 недель. Последующие 40 недель трастузумаб продолжали вводить еженедельно или каждые 3 недели в дозе 6 мг/кг. Общая продолжительность введения трастузумаба составляла 52 недели. После окончания введения паклитаксела больным, которым была выполнена органосохранная операция, проводили адьювантную лучевую терапию, больным с положительными рецепторами стероидных гормонов назначали адьювантную гормонотерапию. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость, которая подразумевала развитие инвазивного ипсилатерального рецидива, ипсилатерального или контралатерального инвазивного РМЖ, отдаленных метастазов и смерть от любых причин. Поскольку профилактика развития вторичной опухоли и смерть от других причин не относятся к задачам адьювантной терапии, то в этой работе анализируется 10-летняя ВБР, то есть специфическая выживаемость, которая учитывает смерть только по причине рака молочной железы, и общая выживаемость. Согласно статистической гипотезе, это исследование II фазы будет позитивно, если 3-летняя безрецидивная инвазивная выживаемость составит 95% и более.

В исследовании лечение получало 406 больных со средним возрастом 55 лет, менопауза зарегистрирована у 19% больных, размер первичной опухоли T1 – у 91%,

grade 3 – у 56%, позитивные рецепторы стероидных гормонов – у 67% больных. При медиане наблюдения 10,8 лет было зарегистрировано 31 событие касательно безрецидивной выживаемости: 6 ипсилатеральных рецидивов, 9 случаев контралатерального рака молочной железы (8 из них были HER2-негативными), 6 случаев отдаленного метастазирования и 10 смертей. Показатель 10-летней безрецидивной выживаемости составил 91,3%. Показатель 10-летней ВБР составил 96,3% (6 локорегиональных ипсилатеральных рецидивов, 6 случаев отдаленного метастазирования и 4 смерти от прогрессирования РМЖ). За время наблюдения умерло 19 больных, принимавших участие в исследовании, и показатель 10-летней общей выживаемости составил 94,3%. Из 19 умерших больных только у 4 причиной смерти был РМЖ, и показатель 10-летней специфичной выживаемости составил 98,8%.

В рамках этого исследования у 278 больных, у которых был доступен образец опухоли, был выполнен генетический тест PAM50, позволяющий определить генотип опухоли, и оценена ее лимфоцитарная инфильтрация TIL. PAM50 продемонстрировал существенную гетерогенность HER2 фенотипа: только 66% больных относились к HER2 обогащенному генотипу, у 6% был базальный генотип, у 13% и 14% больных – люминальный A и B генотипы соответственно. Больные с люминальным B демонстрировали наихудшую 10-летнюю ВБР – 88%, в то время как все другие генотипы – 98,7-100%. Характер экспрессии

рецепторов стероидных гормонов не оказывал достоверного влияния на отдаленные результаты. Наличие TIL в опухоли (у 65% больных она была низкой – 10% и менее) не влияло на результаты лечения.

Исследование АРТ является примером успешной деэскалации адьювантной системной терапии у больных с I стадией HER2+ РМЖ. Однако даже 12-недельный курс паклитаксела осложнился серьезной и длительной нейротоксичностью 2 и более степени у 23% больных, частота серьезных осложнений 3-4 зафиксирована у 25% пациенток. Достиженные замечательные онкологические результаты стимулировали дальнейшие попытки деэскалации без потери эффективности. В рандомизированном исследовании АТЕМРТ 12-недельный курс T-DM1 (Кадсила) продемонстрировал равную противоопухолевую активность с комбинацией паклитаксела и трастузумаба (5-летняя инвазивная безрецидивная выживаемость 97%), но меньшую частоту нейротоксичности и лучшее качество жизни участников исследования. Однако финансовая токсичность Кадсилы стала барьером для ее широкого использования в этой популяции больных. Сейчас проводится исследование АТЕМРТ 2.0, в котором изучается 6-недельное введение Кадсилы. В нерандомизированном исследовании II фазы IRIS оценивается эффективность адьювантной химиотерапии (капецитабин или пероральный винорельбин) или эндокринотерапии в комбинации с трастузумабом. В

исследовании ADEPT у больных с I стадией HER2+ РМЖ с наличием рецепторов стероидных гормонов использована комбинация эндокринотерапии совместно с двойной блокадой HER2 трастузумабом и пертузумабом. Будущие результаты этих исследований позволят сделать выбор оптимального по эффективности и токсичности метода проведения адьювантной терапии.

А до тех пор больным с клинической I стадией заболевания показано на первом этапе выполнение оперативного лечения. У части больных (в зависимости от тщательности проведенного дооперационного обследования) будет обнаружена опухоль больших размеров (T2 >3 см) или наличие метастазов в лимфатических узлах (N1), и им следует назначить адьювантную терапию – предпочтительно комбинацию ТСН (доцетаксел и циклофосфан каждые 3 недели 4 курса, трастузумаб в течение года). При N1 целесообразно рассмотреть возможность назначения двойной блокады. Для большинства же больных с подтвержденной морфологом I стадией следует провести 12-недельный курс паклитаксела и трастузумаба в течение года, как это было сделано в исследовании АРТ и закреплено клиническими рекомендациями RUSSCO и AOP.

Источник: Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. Lancet Oncol. 2023; 24: 273-85.

РАК ТЕЛА МАТКИ: ЛЕД ТРОНУЛСЯ!

Рак тела матки – «недооцененная» в своей опасности опухоль. Эта локализация демонстрирует стремительный рост заболеваемости и смертности одновременно. Эта динамика выведет ее на третье место по заболеваемости и на четвертое по смертности среди всех опухолей в 2040 году. При этом показатели смертности от рака тела матки претерпели лишь незначительное улучшение за последние 40 лет. Опубликованные в апреле этого года результаты трех исследований дают надежду на ее торможение.

В последние годы наметился прогресс в лечении распространенных форм этого заболевания. Было доказано, что оптимальной комбинацией для проведения первой линии системной терапии является карбоплатин и паклитаксел. Выбор последующего лечения зависит от молекулярной классификации опухоли, которая делит всю популяцию больных на имеющих дефицит белков системы репарации неспаренных оснований (dMMR) или их профицит (pMMR). Примерно у 30% больных определяется микросателлитная нестабильность вследствие dMMR, и они чувствительны к монотерапии пембролизумабом. Для больных с pMMR комбинация пембролизумаба и левватиниба демонстрирует наилучшие показатели выживаемости во второй линии. Таким образом, иммунотерапия стала стандартным методом системной терапии второй линии у больных распространенным раком тела матки. Неудивительно, что первые два исследования из трех анализируемых были посвящены изучению комбинации ингибиторов PD-1 и химиотерапии в первой линии системной терапии. Это исследования GOG 209 и RUBY.

Для участия в исследовании GOG 209 отбирались больные с метастатическим или рецидивирующим раком эндометрия, из которых формировали две когорты на основании статуса MMR. Разрешалось включение больных, ранее получавших адъювантную химиотерапию, если прогрессирование зарегистрировано через 12 и более месяцев. В каждой когорте больные рандомизировались для получения химиотерапии карбоплатином и паклитакселем (стандартно 6 курсов, при частичном ответе максимально 10 курсов терапии каждые 3 недели) с плацебо или пембролизумабом в дозе 200 мг перед введением химиотерапии. После окончания химиотерапии продолжали поддержку плацебо или пембролизумабом в дозе 400 мг каждые 6 недель 14 введений. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (PFS), которая анализировалась отдельно для каждой когорты.

В исследовании RUBY не выделяли отдельные когорты, больные рандомизировались в группу хи-

миотерапии (карбоплатин + паклитаксел 6 курсов) и комбинации химиотерапии с достарлимабом (ингибитор PD-1 компании MSD) в дозе 1000 мг в/в каждые 6 недель до 3 лет, при этом фактор MMR был стратификационным. В отличие от GOG 209, разрешалось включение больных с прогрессией заболевания после проведенной адъювантной терапии через 6 месяцев и более светлого промежутка. Критерием эффективности были сначала PFS у больных с dMMR, а затем в общей группе (dMMR + pMMR). Отдельно группа pMMR не анализировалась.

В исследование GOG 209 были включены 225 больных в когорту dMMR и 588 больных в когорту pMMR. У большинства имелся рецидив эндометриального рака после ранее выполненного оперативного вмешательства (90%) и адъювантной лучевой терапии (43%), адъювантную химиотерапию получили 6% пациенток. При медиане наблюдения 12 мес. показатель одногодичной PFS в когорте dMMR составил 74% у больных с комбинацией пембролизумаба и химиотерапии и 38% – только с химиотерапией, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 70% (HR=0,30; p<0,001). В когорте pMMR достигнуты медианы PFS, которые составили 13,1 и 8,7 мес. соответственно с достижением достоверного снижения относительного риска прогрессирования на 46% (HR=0,54; p<0,001) при добавлении пембролизумаба к химиотерапии. Частота тяжелых побочных эффектов 3-4 степени составила 63% и 55% в dMMR и pMMR когортах соответственно при назначении химиоиммунотерапии, соответствующая частота осложнений 3-4 степени при проведении химиотерапии была 47% и 45%. На фоне проводимой терапии погибли 3 больных в группе химиоиммунотерапии и 8 больных в группе химиотерапии. Основными проявлениями иммуноопосредованных побочных эффектов были нарушения функции щитовидной железы, (19% и 22% в dMMR и pMMR когортах соответственно), колиты (6% и 1%) и пневмониты (3% и 1%).

В исследовании RUBY были включены 494 больных: из них dMMR диагностирован у 118, прогрессирование заболевания после ранее проведенного лечения первичной опухоли – у 48%, впервые выявленная болезнь на стадии III и IV – у 18% и 33% соответственно, ранее адъювантную химиотерапию получили 20% пациенток. При медиане наблюдения 2 года в группе dMMR одногодичная PFS составила 64% в группе химиоиммунотерапии и 24% в группе химиотерапии, 2-годичная PFS – 61% и 15% соответственно при достоверном снижении относительного риска прогрессирования на 72% (HR=0,28; p<0,0001). В общей популяции одно- и двухгодичная PFS составили 48% и 36% в группе

химиоиммунотерапии и 36% и 18% в группе химиотерапии, медиана времени до прогрессирования – 11,8 и 7,9 мес., что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 36% (HR=0,64; p<0,001). Показатель 2-летней общей выживаемости в общей группе составил 71% и 56% в пользу достарлимаба, что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 36% (HR=0,64; p=0,0021). Этот же показатель для больных с dMMR составил 83% и 59% соответственно (HR=0,30), для pMMR – 67% и 55% (HR=0,73) в пользу достарлимаба. Следует отметить, что 34% больных в группе плацебо получали иммунотерапию в качестве последующей линии системной терапии. При добавлении достарлимаба к химиотерапии частота осложнений 3-4 степени увеличилась с 60% до 71%, иммуноопосредованные осложнения, в основном гипотиреозидизм, были зафиксированы у 38% пациенток, летальные исходы от осложнений достарлимаба случились у 2 больных.

Авторы обеих публикаций делают вывод о достоверном и существенном улучшении результатов лечения больных распространенным и метастатическим раком эндометрия при добавлении ингибиторов PD-1 к стандартной химиотерапии первой линии независимо от статуса MMR. Добавление иммунотерапии лишь незначительно увеличивает токсичность терапии, частота и выраженность иммуноопосредованных побочных эффектов не отличается от ранее опубликованных результатов использования пембролизумаба и достарлимаба в сочетании с химиотерапией. Использование иммунотерапии в первой линии системной терапии рака эндометрия оставляет открытым вопрос о выборе второй линии. Неизвестно, в какой степени будет эффективной ранее используемая комбинация пембролизумаба и левватиниба в случае резистентности к иммунотерапии на первой линии. Для ответа на этот вопрос требуется проведение соответствующих клинических исследований. Еще более важным представляется понимание механизмов развития резистентности к иммунотерапии и их определение у каждого конкретного прогрессирующего больного для назначения таргетной терапии. Вместе с тем, представленные исследования имеют очень короткий период наблюдения, и, несмотря на имеющуюся тенденцию улучшения общей выживаемости, следует дождаться более зрелых отдаленных результатов для окончательных выводов. Еще одно исследование касается одного из самых агрессивных и резистентных к современной лекарственной терапии морфологических вариантов рака эндометрия – карциносаркомы. Ее частота не превышает 5% от всех опухолей эндометрия, но вносит существенный вклад в показатель смертности. Стандартной системной терапией первой линии явля-

ется карбоплатин и паклитаксел с медианой продолжительности жизни менее 2 лет. Стандартная системная терапия второй-третьей линий отсутствует, что делает актуальным поиск возможных лечебных подходов. Карциносаркома характеризуется экспрессией HER2, частота которой при иммуногистохимическом исследовании составляет 5-25% для 3+, 15-35% для 2+ и 20-40% для 1+. Однако до сегодняшнего дня не было получено убедительных свидетельств об эффективности трастузумаба при этой опухоли.

Трастузумаб дерукстекан (T-DXd) относится к классу конъюгатов моноклонального антитела трастузумаба и ингибитора топоизомеразы I дерукстекана. Связываясь с рецептором HER2, трастузумаб адресно доставляет мощный цитостатик в опухолевую клетку, вызывая ее гибель. При гибели опухолевой клетки происходит выход цитостатика в межклеточное пространство, где он поражает соседние опухолевые клетки независимо от экспрессии HER2 рецептора. Этот эффект называется «эффект свидетеля» и помогает преодолеть гетерогенность экспрессии рецептора различными клетками опухоли. T-DXd зарегистрирован для лечения больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы и раком желудка. Также была продемонстрирована его активность при лечении больных метастатическим раком молочной железы с низкой экспрессией HER2 (HER2-low). С учетом того, что клетки карциносаркомы в своем большинстве относятся к опухолям с низкой экспрессией HER2, оправданным является изучение эффективности этого препарата у данной популяции больных.

В исследование II фазы, выполненное в Японии, включались больные с распространенной или рецидивирующей HER2-экспрессирующей карциносаркомой, ранее получавшие стандартную химиотерапию. На основании иммуногистохимического определения экспрессии HER2 все больные делились на группу высокой (2+, 3+) и низкой (1+) экспрессии. T-DXd вводили первоначально в дозе 6,4 мг/кг, затем 5,4 мг/кг в/в каждые 3 недели до признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности были частота объективного ответа, PFS и общая выживаемость.

В исследование были включены 32 пациентки с медианой возраста 64 года, преимущественно с III-IV стадией на момент постановки диагноза, все больные ранее получили от 1 до 3 линий химиотерапии. Экспрессия HER2 3+, 2+ и 1+ была диагностирована у 22%, 47% и 31% больных соответственно. Частота объективного эффекта составила 70% для больных с высокой HER2 экспрессией и 54,5% для больных с низкой экспрессией. Медиана PFS составила 6,7 и 6,2 мес. соответственно, медиана общей вы-

живаемости не была достигнута для группы высокой экспрессии, но составила 13,3 мес. для низкой. Серьезная токсичность 3-4 степени, в основном гематологическая, зафиксирована у 20 (61%) больных, интерстициальный пневмонит 1-2 и 3 степени развился у 8 и 1 больной соответственно.

Авторы делают вывод о перспективности использования T-DXd у больных с прогрессирующей после стандартной химиотерапии карциносаркомой матки. Скромные цифры отдаленных результатов тем не менее существенно лучше, чем ранее проведенные попытки использования таргетных препаратов (пазопаниб, иматиниб) или цитостатиков (топотекан). В этих исследованиях PFS не превышала 2 мес., а общая выживаемость варьировала от 3 до 8 мес. С учетом полученной эффективности на поздних линиях представляется более перспективным использование T-DXd на более ранних этапах проведения системной терапии.

Приведенные ранние результаты трех исследований демонстрируют все возрастающую активность в лечении распространенного и метастатического рака эндометрия, включая его наиболее агрессивные и резистентные варианты. Это дает надежду на улучшение результатов лечения и торможение печальной статистики смертности от этого заболевания.

Источники:

1. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *NEJM*. 2023, published on March 27.
2. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *NEJM*. 2023, published on March 27.
3. Nishikawa T, Hasegawa K, Koji, Matsumoto K, et al. Trastuzumab deruxtecan for human epidermal growth factor receptor 2 – expressing advanced or recurrent uterine carcinosarcoma (NCCN1615): The STATICE trial. *J. Clin. Oncol*. 2023, published on March 23.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва, Трубная ул.,
д.25, стр.1, 2 этаж
email: subscribe@rosoncweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 04. 2023 – тираж
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА RUSSCO «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РФ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ»: ИТОГИ РЕАЛИЗАЦИИ В 2022 ГОДУ

Российское общество клинической онкологии 16 марта 2023 года провело в Москве очередное очное рабочее совещание лабораторий-участников проекта Национальной Программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения».

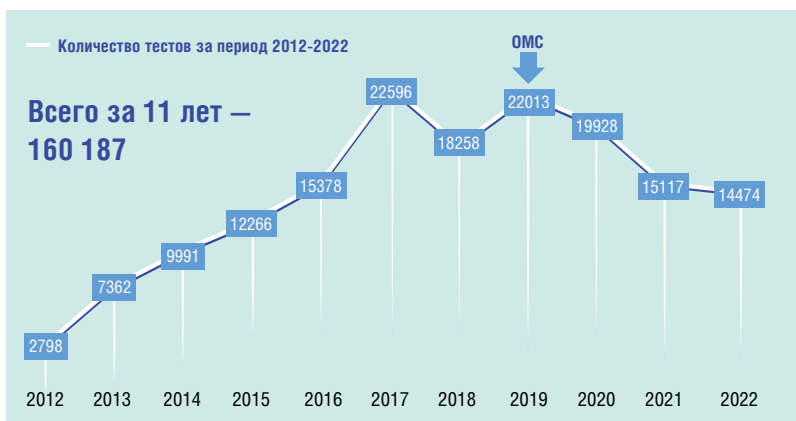
Представители 33 лабораторий из различных регионов страны собрались в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, где ознакомились с работой молекулярно-генетической лаборатории Центра, заслушали отчет RUSSCO о результатах реализации Программы, в том числе по контролю качества тестирования и образовательных программах для лабораторий в 2022 году, а также обсудили регламенты молекулярно-генетических тестирований. В рамках рабочего совещания прошла стратегическая сессия по NGS в онкологии, участниками были руководители лабораторий и ведущие генетики, работающие с NGS. Были обсуждены вопросы и рассмотрены актуальные вопросы и будущие направления NGS тестирования на примере рака легкого, применение NGS при других нозологиях, преимущества использования метода NGS при определении микросателлитной нестабильности, о контроле качества NGS, доступные на сегодня платформы секвенирования и импортозамещение в современных реалиях, а также об особенностях биоинформатической обработки данных.

Многолетняя практика проведения подобных рабочих совещаний подтверждает их важность не только с точки зрения обмена информацией и опытом, но и в целях расширения возможностей молекулярно-генетического тестирования с одновременным улучшением качества проводимых тестов.

За 11 лет существования Программы силами врачей, Общества и партнеров удалось объединить в единую сеть специализированные Центры молекулярной диагностики, в которых осуществляются высокотехнологические диагностические процедуры, что дало толчок к развитию молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации.

За 11 лет мы смогли привлечь в Программу более 3 000 онкологов, включить в работу 83 региона России, было выполнено более 160 000 тестов для 9 нозологий.

Биообразцы пациентов направлялись в 33 лаборатории, включая референсные лаборатории в рамках ОМС, было выполнено 160 187 тестов для пациентов с различными злокачественными опухолями, пациенты получили возможность уточнить прогноз и определиться с тактикой лечения, что является огромным достижением. В 2022 году в рамках Программы было продиагностировано 12773 па-



В рамках ОМС выполнено 3804 теста в 11 учреждениях-участниках в 2022

циента, выполнено 14474 теста, из них 7384 теста было выполнено методом NGS. Осуществлена маршрутизация образцов в 11 лабораторий и референсные центры, где проведено 3804 теста в рамках программы Госгарантий. В тестировании была включена новая нозология: рак эндометрия. Запущены новые виды тестирования – dMMR при раке эндометрия. Из общего числа пациентов было протестировано 3957 (31,0%) мужчин и 8816 (69,0%) женщин. По количеству пациентов традиционно «лидирует» ЦФО – 4045 человек, Сибирский ФО – 3124, Приволжский ФО – 1713, Северо-Западный ФО – 1611, Уральский ФО – 732, ДВФО – 666, ЮФО – 530, Северо-Кавказский ФО

– 352 человека.

24% тестов по Программе выполнено для нозологии НМРП, при раке яичников – более 23%, при раке молочной железы – 21%, рак предстательной железы – 13%, остальные нозологии меньше 10%, они отражены на диаграмме.

В рамках Программы проводились исследования генетических нарушений генов EGFR, BRAF, PIK3CA, FGFR, методом NGS тестировались гены BRCA1/2 и HRR, транслокации ALK, исследование уровня экспрессии PD-L1. На слайде представлены данные по количеству выполненных тестов и положительных резуль-

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПРОГРАММЫ 2022 (12 МЕСЯЦЕВ)

- НОЗОЛОГИИ**
 - Немелкоклеточный рак легкого
 - Рак яичников
 - Меланома
 - Рак молочной железы
 - Колоректальный рак
 - Уротелиальный рак
 - Рак предстательной железы
 - Рак поджелудочной железы
 - **Рак эндометрия**

- ОХВАТ ПРОГРАММЫ** за отчетный период работы – **83** региона РФ

- КАЖДЫЙ РЕГИОН** прикреплен за определенной лабораторией



- КУРЬЕРСКАЯ СЛУЖБА** связана с электронной базой данных, вызов курьера для забора материала от врача и пересылки между лабораториями происходит автоматически согласно алгоритмам

ЧИСЛО ТЕСТОВ В КАЖДОЙ НОЗОЛОГИИ, N=14 474



татов. Общее число пациентов, для которых результаты теста оказались значимыми для выбора терапии, составило 3520 человек.

Большую и неоценимую работу по поддержке врачей и лабораторий выполняет коллектив Горячей линии проекта, осуществляющий техническую поддержку врачей с 06:00 до 18:00 по московскому времени. В 2022 году 3 сотрудника ГЛ приняли и сделали 11 895 звонков, что в среднем составляет 48 в день, зарегистрировали в медицинской онлайн-платформе RUSSCO, обучили и проинформировали 473 новых врачей о проекте, методах тестирования и алгоритме отправок. Ежедневно специалистами горячей линии обрабатывается 50-60 электронных писем и огромный массив информации.

С 2020 года RUSSCO запустило проект по контролю качества в рамках проекта «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения», в котором принимают участие лаборатории и эксперты Российского общества клинической онкологии.

В 2022 году было проведено 4 контроля качества по различным маркерам:

BRAF при подтвержденном диагнозе меланомы, в валидации приняли участие 8 лабораторий; RAS при подтвержденном диагнозе колоректальный рак, приняли участие 9 лабораторий; EGFR при подтвержденном диагнозе немелкоклеточный рак легкого, в котором участвовали 9 лабораторий; BRCA метод NGS при подтвержденном диагнозе рак яичников, участвовала 1 лаборатория.

Цель данного проекта – улучшение качества тестирования в лабораториях Российской Федерации.

Результаты тестирования 2022, всего 14474 теста

	ВСЕГО ТЕСТОВ	ВСЕГО ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ
EGFR	1527	268
ALK	701	46
PD-I1	996	370
BRAF	786	242
EGFR T790M	344	41
KRAS	342	205(-)
NRAS	342	300(-)
BRCA1,2	4848	777
PIK3CA	1663	589
MSI	255	26
HRR	1783	353
HER2	78	0
FGFR	140	18
HRD	471	232
dMMR	198	53
Всего результатов	14474	2520

3520 пациентов имели предикторы ответа на таргетную и иммунотерапию

Благодарим каждого эксперта в организации проведения раунда, за подготовку протокола и проведение экспертных оценок.



Демидова И.А.



Бодунова Н.А.



Повилайте П.Е.



Цуканов А.С.



Моляка Ю.К.

Общество уже много лет проводит обучающие школы по ПЦР диагностике в лабораториях РФ при поддержке Партнеров Программы, но именно в 2022 году объем проведенных мероприятий увеличился в 2 раза из-за возросших потребностей лабораторий в повышении профессионального уровня своих сотрудников. На этих школах происходит обмен опытом с ведущими референсными лабораториями при погружении в текущую лабораторную практику. Выражаем огромную благодарность нашим преподавателям школ ПЦР-диагностики за подготовку учебных материалов, разборы протоколов EGFR, BRCA – тестирований, за интерпретацию и оценку результатов работы на местах, обсуждение особенностей методик и работы оборудования в каждой конкретной лаборатории.

ПРЕПОДАВАТЕЛИ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ
МЕРОПРИЯТИЙ В 2022:

Гагарин
Илья Михайлович,
к.м.н., врач КДЛ,
ГБУЗ МГОБ №62 ДЗМ

Баринов
Алексей Андреевич,
Биолог, сотрудник лаборатории
молекулярной биологии ГБУЗ МГОБ
№62 ДЗМ

Филипенко
Максим Леонидович,
д.б.н., зав. лабораторией
фармакогеномики ИХБФМ СО РАН

В планах Общества на 2023 год:

- продолжение тестирований в рамках Национальной Программы;
- работа с маршрутизацией образцов в рамках ОМС;
- проведение контроля качества по EGFR, BRAF, BRCA тестированиям;
- организация 13 школ ПЦР-диагностики в регионах РФ;
- организация онлайн-консультации молекулярных генетиков по интерпретации заключений NGS-тестирований на сайте www.cancergenome.ru;
- организация вебинаров для врачей по интерпретации заключений NGS тестирований;
- проведение сессии RUSSCO по инновационным вопросам молекулярно-генетических тестирований на V Всероссийской конференции «Опухолевые маркеры: молекулярно-генетические и клинические аспекты», г. Горно-Алтайск.

Соколова О.В.,
заместитель медицинского
директора по программе
молекулярно-генетической
диагностики «Российского
общества клинической онкологии»
Соколова Н.С., специалист
олекулярно-генетической
диагностики
Морозова О.М., менеджер
call-центра Программы
молекулярно-генетической
диагностики

В 2022 году контроль качества был проведен в 20 регионах:

г. Барнаул	г. Санкт-Петербург	г. Краснодар
г. Воронеж	г. Нижний Новгород	г. Рязань
г. Великий Новгород	г. Тамбов	г. Волгоград
г. Тюмень	г. Новосибирск	г. Владивосток
г. Екатеринбург	г. Красноярск	г. Пермь
г. Хабаровск	г. Казань	г. Иркутск
г. Москва	г. Уфа	

- RUSSCO организовало в 2022 году проведение 8 школ для сотрудников лабораторий
1. г. Красноярск, 7 апреля

2. г. Владимир, 13-14 апреля

3. г. Архангельск, 9 июня

4. г. Ростов-на-Дону, 26 июля
5. г. Омск, 31 августа

6. г. Барнаул, 25-26 октября

7. г. Омск, 9-10 ноября

8. г. Псков, 28-29 ноября



Достигнуть большего
в лечении рака
билиарного тракта

В 2 раза больше
пациентов
оставались живы
в группе ИМФИНЗИ® + ХТ*
в сравнении с только ХТ*
на отметке 24 месяца (24% против 12%)

Показания к применению:



РАК БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Местнораспространенный или метастатический рак желчевыводящей системы в комбинации с химиотерапией.



НМРЛ

Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.



рМРЛ

Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином.

ХТ – химиотерапия; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; рМРЛ – распространенный мелкоклеточный рак легкого

* Группы сравнения включали ИМФИНЗИ® + гемцитабин/цисплатин и плацебо + гемцитабин/цисплатин. Медиана ОВ составила 12,9 месяца (ДИ 95%, 11,6–14,1) в группе ИМФИНЗИ® + ХТ в сравнении с 11,3 месяца (ДИ 95%, 10,1–12,5) в группе только ХТ, ОР = 0,76 (ДИ 95%, 0,64–0,91). Данные предоставлены согласно обновленному исследовательскому анализу ОВ (зрелость данных ОВ 77%) и формально не протестирован на статистическую значимость.

Ссылки: 1. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Updated overall survival from the Phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer, Poster presented at: 2022 ESMO Congress; September 9–13, 2022; Paris, France; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Имфинзи®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг (ЛП-005664 от 06.12.2022), на 09.01.2023 доступна по ссылке <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2022/12/16/1489701/0ebcbdc2c-4257-4a52-8078-d>

Инструкция по применению препарата ИМФИНЗИ®

Торговое наименование: Имфинзи®. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб. **Регистрационный номер:** ЛП-005664. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином. Местнораспространенный или метастатический рак желчевыводящей системы в комбинации с химиотерапией. **Противопоказания:** повышение чувствительности к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени тяжелой степени. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни. **Побочное действие:** Профиль безопасности препарата Имфинзи® в монотерапии был изучен на основании объединенных данных 3006 пациентов с различными типами опухолей, принимавших участие в 9 исследованиях. Наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (21,5%), диарея (16,3%) и сыпь (16,0%). **Нежелательные реакции:** частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неуточненной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). Профиль безопасности препарата ИМФИНЗИ® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами был оценен у 266 пациентов с МРЛ в исследовании CASPIAN и у 338 пациентов с раком желчевыводящей системы в исследовании TOPAZ-1; он соответствует профилю безопасности препарата ИМФИНЗИ® при монотерапии и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов. **Нежелательные реакции у пациентов, получающих препарат Имфинзи® в монотерапии. Очень часто:** инфекции верхних дыхательных путей, гипотиреоз, диарея, боль в животе, кашель/продуктивный кашель, сыпь, зуд, лихорадка. **Часто:** пневмония, грипп, кандидоз полости рта, инфекции зубов и мягких тканей полости рта, гипертиреоз, пневмонит, дисфония, увеличение активности АСТ или АЛТ, потливость в ночное время, миалгия, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, дисурия, периферические отеки, реакции, связанные с введением препарата. **Нечасто:** тиреоидит, недостаточность функции надпочечников, колит, панкреатит, интерстициальная болезнь легких, гепатит, дерматит, миозит, нефрит. **Редко:** Иммунная тромбоцитопения, сахарный диабет 1 типа, гипопизит/гипопитуитаризм, несахарный диабет, миастения гравис, миокардит, пемфигиод, полимиозит. **Неуточненной частоты:** неинфекционный энцефалит. **Нежелательные реакции у пациентов, получающих препарат Имфинзи® в комбинации с химиотерапией. Очень часто:** анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, боль в животе, запор, тошнота, рвота, кашель/продуктивный кашель, увеличение активности АСТ или АЛТ, сыпь, алопеция, зуд. **Лихорадка, утомляемость, снижение аппетита. Часто:** пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, фебрильная нейтропения, панцитопения, недостаточность функции надпочечников, гипертиреоз, гипотиреоз, периферическая невропатия, стоматит, пневмонит, гепатит, дерматит, миалгия, артралгия, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, дисурия, периферические отеки, реакции, связанные с введением препарата. **Нечасто:** кандидоз полости рта, грипп, инфекции зубов и мягких тканей полости рта, тиреоидит,

сахарный диабет 1 типа, колит, панкреатит, интерстициальная болезнь легких, дисфония, пемфигиод, потливость в ночное время, псориаз.

Особые указания: **Иммуноопосредованный пневмонит**, или интерстициальная болезнь легких, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит следует провести рентгенологическое исследование для подтверждения диагноза, а также исключить другие причины, инфекционные и связанные с основным заболеванием. **Иммуноопосредованный гепатит**, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции печени у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. **Иммуноопосредованный колит** или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита или диареи. **Иммуноопосредованный гипотиреоз, гипертиреоз и иридоидит** отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. **Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников** отмечалась у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. **Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа** отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сахарного диабета 1 типа. **Иммуноопосредованный гипопизит/гипопитуитаризм** отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипопизита или гипопитуитаризма. **Иммуноопосредованный нефрит**, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. **Иммуноопосредованная сыпь или дерматит** (включая пемфигиод), требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи и дерматита. С учетом механизма действия препарата Имфинзи®, могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются миастения гравис, миокардит, миозит, полимиозит и иммунная тромбоцитопения. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов реакций, связанных с введением препарата.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30, Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»,
Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30.
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

Номер одобрения: IMF-RU-15531
Дата одобрения: 16.01.2023
Дата истечения: 16.01.2025



ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО РАКУ ЛЕГКОГО

КОПЕНГАГЕН, 20.03.2023 – 01.04.2023

Европейский конгресс по раку легких (ELCC 2023), состоявшийся 29.03-01.04.2023 в Копенгагене, был организован ведущими междисциплинарными обществами в области торакальной онкологии с целью продвижения научных знаний, обучения и повышения квалификации специалистов по раку легких во всем мире. В этом кратком обзоре мы представим ряд интересных данных, продемонстрированных на конгрессе.

LIVTAYO превосходит только химиотерапию в терапии первой линии метастатического НМРЛ

На конгрессе ELCC 2023 последние результаты исследований EMPOWER-Lung 1 и EMPOWER-Lung 3 (таблица 1) показали, что LIVTAYO (цемиплимаб) продолжает демонстрировать явную и длительную эффективность в качестве иммунотерапии для поздних стадий НМРЛ без драйверных мутаций. Новые данные ретроспективного анализа международного исследования фазы III EMPOWER-Lung 1 (NCT03088540) показали, что LIVTAYO в первой линии в сочетании с химиотерапией улучшило общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с химиотерапией, выбранной исследователем, у пациентов с PD-L1-положительным метастатическим НМРЛ с метастазами в головном мозге. Этот крупнейший анализ, проведенный на пациентах со стабильными метастазами в головной мозг, получающих монотерапию PD-1 в клинических испытаниях фазы III, предполагает, что использование LIVTAYO в этой популяции пациентов является предпочтительным и ставит под сомнение представление о том, что наличие метастазов в головном мозге должно исключать проведение у них иммунотерапии. EMPOWER-Lung 3 дало положительные результаты после дополнительного 12-месячного наблюдения, продемонстрировав эффективность LIVTAYO с химиотерапией на основе платины у пациентов с НМРЛ и любым уровнем PD-L1 [1]. FDA одобрила эту схему лечения в ноябре 2022 года для использования у взрослых больных с распространенным НМРЛ, у которых отсутствуют аберрации EGFR, ALK или ROS1, на основании предыдущих данных исследования EMPOWER-Lung 3. LIVTAYO был одобрен в качестве второго ингибитора PD-1/L1 после KEYTRUDA для использования в сочетании с химиотерапией в терапии первой линии НМРЛ независимо от уровня PD-L1 или гистологии. Это дополняет его предыдущее одобрение в качестве монотерапии для пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1. Однако тот факт, что его показания совпадают с показаниями к KEYTRUDA, не означает автоматически, что LIVTAYO будет поровну

делить рынок с KEYTRUDA, которая в настоящее время является ведущим ингибитором PD-1.

По мнению экспертов, представленные данные обнадеживают. Подтверждено, что цемиплимаб является эффективным вариантом лечения НМРЛ без целевого драйвера, и он особенно ценен, поскольку, в отличие от некоторых других ингибиторов контрольных точек, его применение включает пациентов с метастатическим НМРЛ, а не только метастатический НМРЛ.

Комбинированная терапия разочаровывает: Тецентрик и САВОМЕТУХ не обеспечивают улучшения выживаемости при метастатическом НМРЛ

Пациенты с метастатическим НМРЛ, у которых наблюдается прогрессирование заболевания после лечения анти-PD-L1/PD-1 в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины или после нее, обычно получают монотерапию доцетакселом или пеметрекседом, что дает весьма ограниченные клинические преимущества и оставляет значительный пробел в вариантах медикаментозного лечения. На ELCC 2023 в исследовании CONTACT-01 фазы III (NCT04471428) был представлен окончательный анализ общей выживаемости, вторичных конечных точек и безопасности. В этом исследовании сравнивали Тецентрик (атезолизумаб) плюс САВОМЕТУХ (кабозантиниб) с доцетакселом у пациентов с метастатическим НМРЛ, которые получали химиотерапию на основе препаратов платины и анти-PD (L) агентом. Основная конечная точка (ОВ) не была достигнута. Хотя PFS и DOR (продолжительность ответа) показали численные улучшения, вторичные конечные точки эффективности не продемонстрировали клинически значимых улучшений в пользу TECENTRIQ плюс SAVOMETYX.

Комбинация препаратов «Roche» и «Ipsen» столкнулась с трудностями в этом году, не только из-за этого недавней неудачи, но и в марте, когда SAVOMETYX и TECENTRIQ проиграли в исследовании фазы III против препарата Bayer NEXAVAR для лечения недавно диагностиро-

Таблица 1. Резюме расширенных анализов двух исследований 3 фазы

	EMPOWER-Lung 1	EMPOWER-Lung 3
Subgroup	Cemiplimab (n = 45) vs. chemo (n = 42)	Cemiplimab + chemo (n = 45) vs. placebo + chemo (n = 24)
Median follow-up, months	33.3 (range 24.0–50.3)	28.4 months (range 20.5–35.9)
Median OS, months	NE vs. 20.7	21.1 months vs. 12.9
Median PFS, months	12.5 vs. 5.3	8.2 vs. 5.5
ORR, %	55.9% vs. 11.4%	43.6% vs. 22.1%
Median DOR, months	31.7 vs. 12.5	16.4 vs. 7.3
Grade ≥3 AE	35.3% vs. 60.0%	48.7% vs. 32.7%

ванного рака печени. Эта неудача заставила Exelixis отказаться от планов по расширению утвержденных показаний для применения SAVOMETYX. В качестве терапии первой линии ингибиторы иммунных контрольных точек становятся все более распространенными, но в настоящее время существует дефицит эффективных препаратов второй линии для лечения пациентов, которые не реагируют на начальную терапию. Исследование CONTACT-01 (таблица 2) — не первое исследование фазы III, в котором не удалось достичь конечной точки выживаемости после обнадеживающих результатов испытания фазы II. Ниволумаб в сочетании с химиотерапией в неоадьюванте дает долговременные преимущества независимо от типа хирургического вмешательства. Обновленные данные исследования III фазы CheckMate 816 (NCT02998528) показали, что неоадьювантная терапия препаратом OPDIVO (ниволумаб) в сочетании с химиотерапией приводила к преимуществу в отношении долгосрочной бессобытийной выживаемости (EFS) по сравнению с монокимиотерапией у пациентов с операбельным НМРЛ, независимо от типа выполненной операции (малоинвазивная или торакотомия) или объема резекции легкого (полная или частичная). На ELCC 2023 были представлены данные, свидетельствующие о том, что после медианы наблюдения в 41,4 месяца медиана БСВ еще не была достигнута для пациентов, получающих OPDIVO в сочетании с химиотерапией, по сравнению с 21,1 месяцами для пациентов, получающих только химиотерапию. Сообщалось, что 3-летняя БСВ составила 57% для пациентов, получавших OPDIVO в сочетании с химиотерапией, и 43% для тех, кому проводилась только химиотерапия. Среди пациентов, перенесших операцию, частота рецидивов составила 28% для тех, кто получал

Таблица 2. Данные исследования CONTACT-01

	TECENTRIQ + CABOMETYX (n = 185)	Docetaxel (n = 180)
Median OS, months	10.7	10.5
Median PFS, months	4.6	4.0
ORR, %	11.8%	13.3%
Median DOR, months	5.6	4.3
Grade ≥3 AE	48%	45%

OPDIVO в сочетании с химиотерапией, и 42% для тех, кто получал только химиотерапию. 4 марта 2022 г. FDA одобрило OPDIVO в сочетании с двойной химиотерапией платиной для неоадьювантного применения у взрослых пациентов с операбельным (опухоль ≥ 4 см или с подтвержденным поражением лимфатических узлов средостения) НМРЛ на основании более ранних данных исследования CheckMate 816. Предыдущие результаты из исследования показали, что OPDIVO в сочетании с химиотерапией приводит к значительному улучшению БСВ по сравнению с одной химиотерапией. На ежегодной конференции AACR 2022 года были представлены данные по БСВ и ОВ, которые показали, что медиана БСВ составила 31,6 месяца при применении OPDIVO в сочетании с химиотерапией и 20,8 месяца при применении только химиотерапии. Исследование CheckMate 816 показало повышение БСВ, которая часто используется в качестве суррогатного показателя общей выживаемости. Это указывает на то, что возрастает вероятность реального улучшения выживаемости. По мнению экспертов, важным вопросом для клинической практики остается интерпретация результатов, наблюдаемых при проведении неоадьювантной химиоиммунотерапии, использованной в CheckMate 816, и результатов, о которых вскоре будет сообщено в исследованиях фазы III нового поколения, посвященных неоадьювантной плюс адьювантной химиоиммунотерапии при операбельном НМРЛ. Препарат RYBREVANT компании J&J продолжает демонстрировать эффективность при НМРЛ с мутацией EGFR в экзоне 20: долгосроч-

ное наблюдение ELCC 2023 года представила новые отдаленные результаты исследования CHRYSALIS [4], в котором оценивалась эффективность RYBREVANT (амивантамаб) в лечении распространенного НМРЛ с мутацией EGFR в экзоне 20. В исследование были включены пациенты, у которых заболевание прогрессировало после химиотерапии на основе препаратов платины. Прошло более двух лет, как терапия нашла свое место на рынке для этой группы пациентов, поскольку RYBREVANT получил ускоренное

одобрение FDA в мае 2021 года на основании предыдущих данных исследования CHRYSALIS, которые продемонстрировали, что препарат вызывает ORR 40% и медиана DOR 11,1 месяца в этой популяции больных. При медиане наблюдения 19,2 месяца медиана ВБП при применении RYBREVANT составила 6,9 месяца, а показатель ВБП за 2 года составил 13,7%. Медиана ОВ при приеме препарата составила 23 месяца, а показатель 2-летней выживаемости - 47,2%. Более того, RYBREVANT показал ORR 37% со средним DOR 12,5 месяцев. Независимо от предыдущего лечения пациента или его реакции на химиотерапию на основе платины, эффективность препарата оставалась неизменной. НМРЛ с мутациями в экзоне 20 имеет худший прогноз и худшие показатели выживаемости по сравнению с раком легкого, вызванным более распространенными мутациями EGFR, такими как делеции экзона 19 и замены L858R. Ингибиторы тирозинкиназы EGFR, которые являются стандартом лечения рака легких с распространенными мутациями EGFR, как правило, неэффективны против мутаций вставки экзона 20 и не одобрены FDA для лечения этих больных. RYBREVANT и EXKIVITY в настоящее время являются единственными двумя препаратами, одобренными для лечения предварительно леченного НМРЛ, хотя несколько других препаратов находятся в разработке. Некоторые из этих них, в том числе зипалертиниб, сунвотертиниб, фурмонертиниб, BLU-451 и ORIC-114, кажутся многообещающими, при этом особый интерес представляют низкомолекулярные

Продолжение на стр. 7

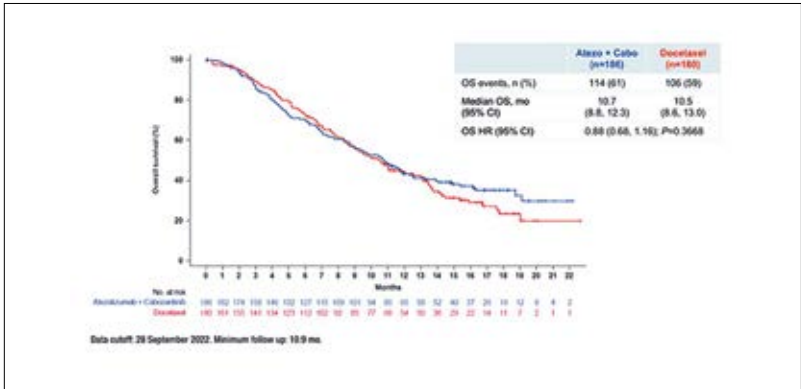


Рисунок 1. Общая выживаемость по данным исследования CONTACT-01 [2]



Рисунок 2. Бессобытийная выживаемость по данным исследования CheckMate 816 [3].

Начало на стр. 6

ингибиторы, способные проникать в центральную нервную систему. Однако необходимо определить, как эти ингибиторы можно использовать у пациентов с ранее не леченным процессом. В исследовании III фазы PAPILLON изучается эффективность комбинации RYBREVANT в сочетании с химиотерапией по сравнению с монотерапией химиотерапией в первичной терапии НМРЛ с мутацией в 20 экзона EGFR.

Благодаря этим новым данным амивантамаб продемонстрировал стабильную долгосрочную эффективность независимо от предшествующей терапии или ответа на предыдущую химиотерапию препаратами платины. Из-за агрессивного характера НМРЛ с мутациями в экзоне 20 EGFR таргетная терапия является важным фактором при выборе варианта лечения для этих пациентов.

Революция в лечении НМРЛ: последние новости о мутациях KRAS G12C

KRAS G12C, подтип KRAS, который ранее считался бесперспективным для воздействия с помощью препаратов, составляет 40-45% всех мутаций KRAS у больных раком легких. Исследование под названием EAP Study-436 [5], проведенное в шести странах, предоставило данные об использовании LUMAKRAS (соторасиба) у пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией KRAS G12C в рамках программы расширенного доступа. В исследовании сообщается, что медиана общей выживаемости составила 9,5 месяцев у 147 пациентов с последующим наблюдением в течение 13,6 месяцев. У пациентов с метастазами в ЦНС в анамнезе медиана ОВ была такой же, как и у пациентов без метастазов (9,5 месяцев против 10,3 месяцев). Данные ВВП, о которых ранее сообщалось на конгрессе ESMO 2022, были сопоставимы с данными, полученными в исследовании CodeBreaK 200 с соторасибом по сравнению с доцетакселом. В исследовании также сообщалось, что у 21,1% пациентов наблюдались побочные эффекты ≥ 3 степени, связанные с лечением. На ELCC 2023 в ходе анализа исследования фазы II KRYSTAL-1 изучалась потенциальная связь между устранением частоты мутационного аллеля (MAFC) и ответом на KRAZATI (адаграсиб) у пациентов с распространенным/метастатическим НМРЛ с мутацией KRAS G12C. Исследование показало, что пациенты с MAFC $\geq 90\%$ к 4-му дню цикла 1 (C4D1), по данным анализа по циркулирующей опухолевой ДНК (цДНК), имели более высокую частоту объективного ответа по сравнению с пациентами с MAFC $< 90\%$. Пациенты с MAFC $\geq 90\%$ при C4D1 также имели более длительную ВВП. По мнению экспертов, результаты ОВ, полученные в рамках этой программы расширенного доступа, очень информативны: хотя они и не были собраны в рамках клинических испытаний,

но подтверждают, что соторасиб работает и может улучшить результаты лечения подобных пациентов. Медиана ОВ впечатляет в группе больных, получавших очень интенсивное предварительное лечение, до восьми линий терапии. Кроме того, обнадеживает тот факт, что наличие метастазов в головной мозг не ограничивает эффективность соторасиба, при этом аналогичная выживаемость наблюдается у пациентов с/без метастазов в ЦНС.

ТОРИПАЛИМАБ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НМРЛ III СТАДИИ

Торипалимаб представляет собой моноклональное антитело против PD-1, первоначально разработанное в Китае, но в настоящее время набирающее обороты в Соединенных Штатах. Это было первое одобренное в Китае отечественное моноклональное антитело против PD-1 для лечения меланомы, рака носоглотки, уротелиального рака, рака пищевода и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). В Соединенных Штатах Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) предоставило статус «терапии прорыва» для схем, содержащих торипалимаб, при карциноме носоглотки. FDA также присвоило торипалимабу статус Fast Track для лечения меланомы слизистой оболочки и статус орфанного препарата для лечения рака пищевода, карциномы носоглотки, меланомы слизистой оболочки, саркомы мягких тканей и мелкоклеточного рака легкого. Использование антител против PD-1/PD-L1, таких как торипалимаб, до и после радикальной операции по поводу НМРЛ привлекло значительное внимание в последние годы. Несколько адъювантных и неoadъювантных иммунопрепаратов были одобрены FDA, Европейским агентством по лекарственным средствам и Китайским национальным управлением по производству медицинских изделий (NMPA) для лечения НМРЛ на ранней стадии. Тем не менее, есть еще несколько клинических вопросов, на которые необходимо ответить. Neotorch — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы, проводимое в Китае у пациентов с операбельным НМРЛ II/III стадии без мутаций EGFR или ALK. Все пациенты в исследовании были сначала стратифицированы по стадии заболевания, гистопатологическому подтипу, уровню экспрессии PD-L1 и хирургическому вмешательству, а затем были рандомизированы в группу торипалимаба или плацебо в комбинации с химиотерапией на основе платины каждые 3 недели, 3 цикла до операции и 1 цикл после. Затем монотерапия торипалимабом или плацебо продолжалась каждые 3 недели в течение 13 циклов.

Текущий промежуточный анализ, проведенный у пациентов с НМРЛ

Источники:

1. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer: 2-year follow-up results from the phase 3 EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. Presented at: 2023 European Lung Cancer Congress; March 29-April 1, 2023; Copenhagen, Denmark. Abstract 50.
2. Neal J, et al. CONTACT-01:

III стадии, был заранее спланирован, чтобы оценить первые результаты, прежде всего бессобытийную выживаемость (БСВ). На момент окончания сбора данных (30 ноября 2022 г.) средний срок наблюдения за пациентами составил в среднем 18,3 месяца. В итоге периперационный торипалимаб в сочетании с химиотерапией привел к 60% снижению риска бессобытийной выживаемости среди пациентов с III стадией заболевания по сравнению с только периперационной химиотерапией.

Преимущество в БСВ, наблюдаемое при применении торипалимаба в общей популяции III стадии, распространилось на пациентов в ключевых подгруппах. Улучшение БСВ было более заметным среди больных с положительной экспрессией опухолевых клеток PD-L1 (т. е. $\geq 1\%$), но при этом у других пациентов также отмечены лучшие результаты лечения торипалимабом независимо от статуса экспрессии PD-L1.

Группа торипалимаба также продемонстрировала более высокие показатели максимального патоморфологического ответа (MPR; 48,5% против 8,4%) и полного патоморфологического ответа (pCR; 24,8% против 1,0%) по сравнению с группой плацебо согласно ослепленным независимым данным после операции. Данные по общей выживаемости (ОВ) еще не готовы, но в настоящее время показатели имеют тенденцию улучшаться в пользу группы торипалимаба. Конечная точка pCR была принята в качестве суррогатной конечной точки неoadъювантного лечения, что и привело к ускоренному одобрению FDA препаратов для лечения рака молочной железы высокого риска на ранней стадии, но вопрос о том, можно ли использовать pCR/MPR в качестве суррогатной конечной точки для оценки БСВ/ОВ у пациентов с НМРЛ, остается спорным.

Профиль безопасности торипалимаба, наблюдаемый в Neotorch, является управляемым и согласуется с предыдущими исследованиями. Нежелательные явления ≥ 3 степени (63,4% против 54,0%) и побочные эффекты, связанные с иммунным ответом (42,1% против 22,8%), чаще возникали при применении торипалимаба по сравнению с плацебо, при этом гипотиреоз, сыпь и гипертиреоз стали наиболее частыми побоч-

Efficacy and safety from a Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + cabozantinib (cabo) vs docetaxel (doc) monotherapy in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) previously treated with checkpoint inhibitors and chemotherapy. European Lung Cancer Congress 2023, Abstract 60

3. Girard N, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. European Lung Cancer Congress 2023,

Abstract 840

4. Garrido P, et al. Long-term efficacy, safety and predictors of response to amivantamab among patients with post-platinum EGFR Ex20ins-mutated advanced NSCLC. 2023 European Lung Cancer Congress. March 29, 2023.

5. D.M. Waterhouse et al. Patient-reported outcomes from the CodeBreaK 200 phase 3 trial comparing sotorasib versus docetaxel in KRAS G12C-mutated NSCLC. European Lung Cancer Congress 2023, Abstract 40.

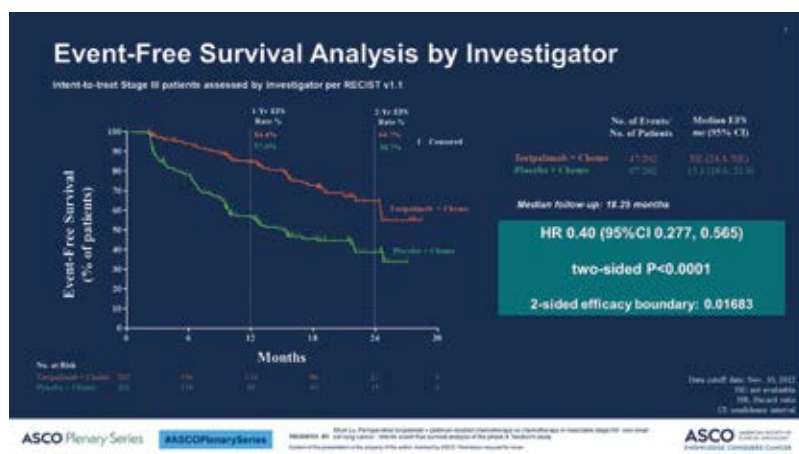


Рисунок 1. Бессобытийная выживаемость

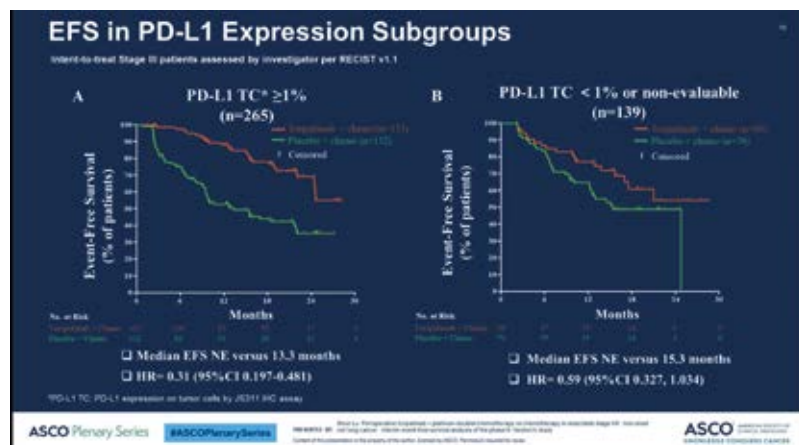


Рисунок 2. Бессобытийная выживаемость в подгруппах с экспрессией PD-L1

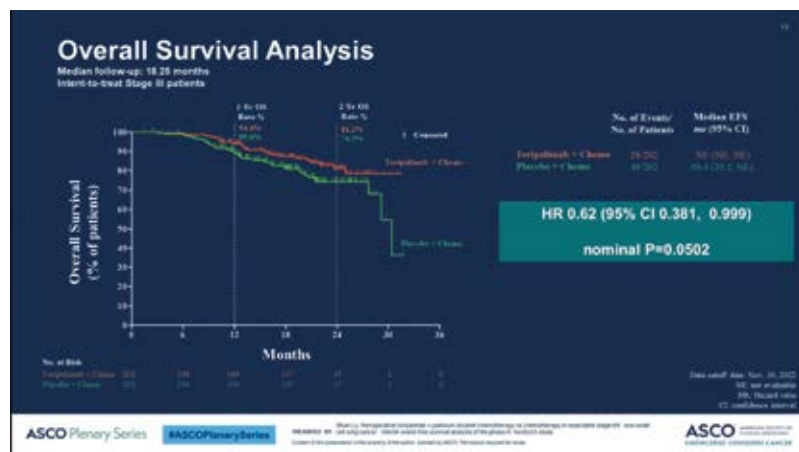


Рисунок 3. Общая выживаемость

ными эффектами, связанными с иммунной системой. Тем не менее, фатальные побочные эффекты, связанные с лечением (0,5% против 0%), и побочные эффекты, приведшие к прекращению приема торипалимаба или плацебо (9,4% против 7,4%), были сходными между 2 группами. По мнению д-ра Charu Aggarwal из Университета Перельмана Пенсильвании, США, это исследование базируется на текущем стандарте лечения неoadъювантной иммунотерапии с химиотерапией перед хирургической резекцией у

пациентов с хирургически резектабельным НМРЛ, демонстрируя потенциальную новую парадигму периперационной иммунотерапии.

Источник: Shun Lu, Lin Wu, Wei Zhang et al. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study. J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 36; abstr 425126) DOI 10.1200/JCO.2023.41.36_suppl.425126

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭКСПАНДЕР ИЛИ ИМПЛАНТАТ?

Операции с одномоментной или отсроченной реконструкцией при раке молочной железы продолжают набирать темпы. Подобное вмешательство не является противопоказанием даже тогда, когда изначально известно, что пациентке будет предстоять адъювантное лечение, в том числе и лучевая терапия, повышающая риск осложнений со стороны имплантата. Одно время наиболее популярным подходом в подобных ситуациях был вариант 2-этапной одномоментно-отсроченной реконструкции, когда облучение проводилось на временном экспандере, а спустя примерно полгода после облучения производилась его замена на постоянный имплантат. Это позволяло в процессе повторной операции скорректировать возможную асимметрию молочных желез, а главное (как считалось) – снизить риск осложнений со стороны постоянного имплантата. Тем не менее, этот риск существовал всегда, и осложнения отмечались и у благополучно пролеченных пациенток. Даже применение современных методик и альтернативных видов излучения (в частности, протонного) не способно нивелировать этот риск.

В одном из недавних номеров журнала PRO (Practical Radiation Oncology) опубликованы результаты ретроспективного анализа из медицинской школы Гарварда за большой промежуток времени – с 2000 по 2019 гг. [1]. Для анализа взяты результаты лечения 661 пациентки, прошедшей 2-ступенчатую реконструкцию с установкой временного экспандера и заменой его на имплантат; части пациенток проводилась послеоперационная лучевая терапия. Все больные были разделены на 3 группы: без облучения (352 пациентки), ЛТ на экспандере (220 больных) и ЛТ на имплантате уже после замены экс-

пандера (89 пациенток). Облучение проводилось как фотонами, так и протонами (5,5% из 309 больных, получавших лучевую терапию). Частота осложнений облучения на экспандере в большинстве случаев превысила таковую при облучении на имплантате: инфицирование и некроз – 22,7% против 15,7%, капсулярная контрактура – 13,6% против 19,1%, любые осложнения реконструкции – 39,5% против 31,5%. При этом облучение протонами не уменьшило проблему: частота капсулярных контрактур после протонной терапии достигала 47%, особенно если требовался буст на область послеоперационного рубца (OR 10,9; $P < 0,001$). Тем не менее, локальный контроль на 5 лет был весьма высок: 95,3% при облучении на экспандере и 97,7% – на имплантате. Авторы сделали вывод, что облучение на имплантате является более предпочтительным в плане снижения риска осложнений реконструкции, а применение протонов не уменьшает этот риск, а скорее увеличивает его.

Без сомнения, ретроспективный анализ не внесет кардинальных изменений в рутинную практику различных центров, и там, где облучение производится преимущественно на экспандере, команды врачей продолжают делать именно так. Однако споры на эту тему продолжаются, будем ждать проспективных работ.

Источник: Naoum GE, Ioakeim MI, Shui AM, Salama L, Colwell A, Ho AY, Taghian AG. Radiation Modality (Proton/Photon), Timing, and Complication Rates in Patients With Breast Cancer Receiving 2-Stages Expander/Implant Reconstruction. *Pract Radiat Oncol.* 2022 Nov-Dec; 12(6): 475-486. doi: 10.1016/j.prro.2022.05.017. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35989216. PMCID: PMC9637758.

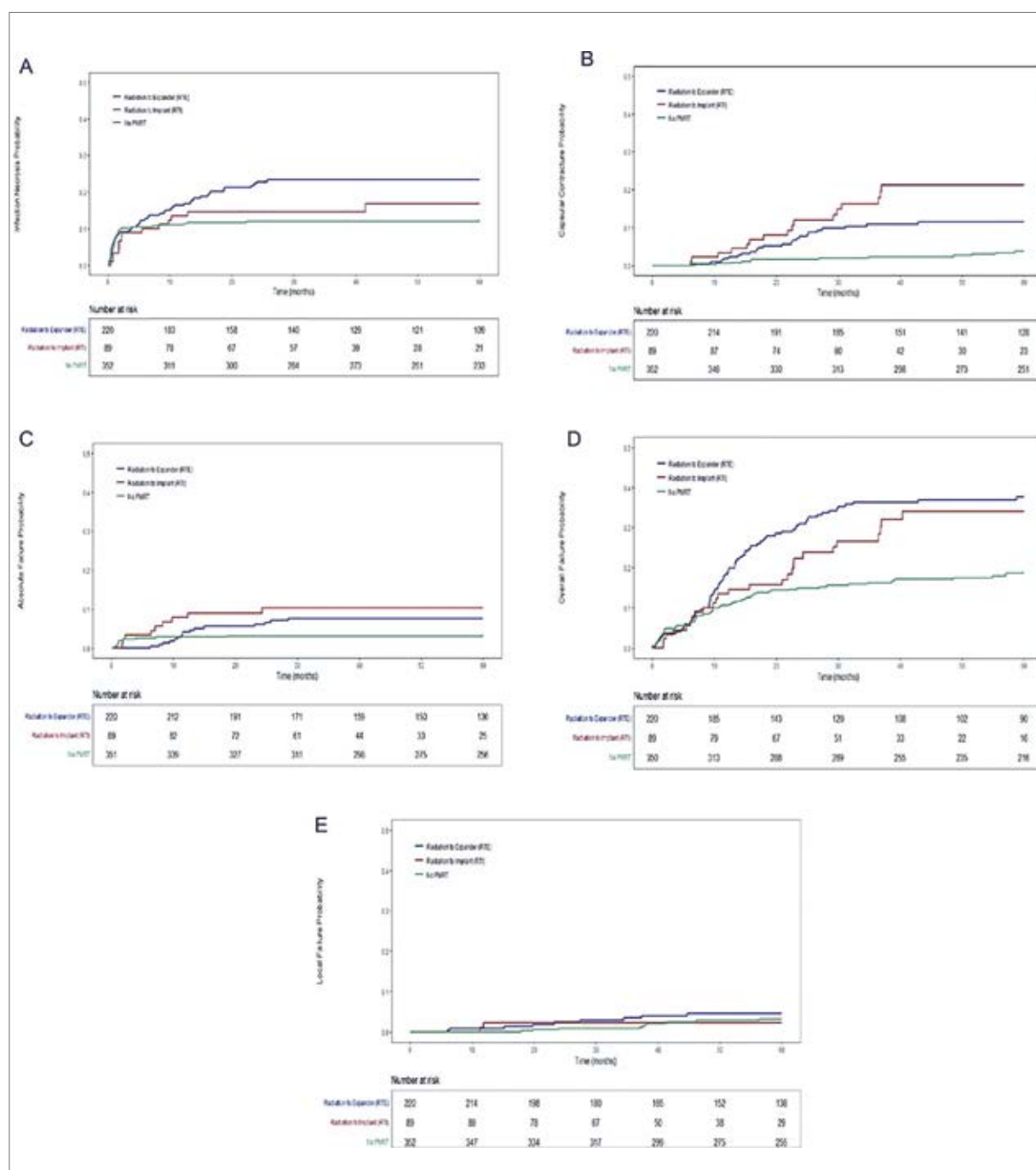


Рисунок. Частота осложнений (А – инфекции и некроз тканей, В – капсулярные контрактуры, С – абсолютная частота осложнений, Д – риск осложнений в целом, Е – риск локальных рецидивов); синяя кривая – облучение на экспандере, красная – облучение на имплантате, зеленая – ЛТ не проводилась.



25-26 мая
2023

IX КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ
ТЕРАПИЯ

rosoncoweb.ru

НУЖНА ЛИ АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ?

Коварство такой опухоли, как карцинома шейки матки, особенно в местнораспространенной стадии, известно любому онкологу. Несмотря на то, что рак шейки матки хорошо поддается лечению методом радикального химиолучевого лечения (ХЛЛ), у немалой пропорции больных в различные сроки развиваются отдаленные метастазы, приводящие в итоге к гибели пациенток.

Авторы международного проспективного рандомизированного исследования 3 фазы OUTBACK поставили задачу оценить вклад адъювантной химиотерапии после завершения радикального ХЛЛ в улучшение отдаленных результатов. Впервые результаты исследования были представлены на конгрессе ASCO в 2021 году, сейчас публикация вышла в журнале *Lancet Oncology*. Размах исследования действительно восхищает: в работу было вовлечено 157 центров Австралии, Китая, Канады, Новой Зеландии, Саудовской Аравии, Сингапура и США. Сохранные па-

циентки с верифицированным плоскоклеточным раком или аденокарциномой шейки матки стадии IB1 по FIGO 2008 с вовлечением лимфоузлов, IB2, II, IIIB или IVA были рандомизированы в 2 группы: стандартного ХЛЛ, включающего дистанционное облучение малого таза в течение 5 недель до СОД 45-50,4 Гр на фоне еженедельного цисплатина 40 мг/м² с последующей брахитерапией и ХЛЛ с адъювантной химиотерапией (4 курса карбоплатина AUC2 и паклитаксела 155 мг/м² в 1 и 21 дни). Главной первичной конечной точкой была выбрана 5-летняя общая выживаемость пациенток, пролеченных по протоколу.

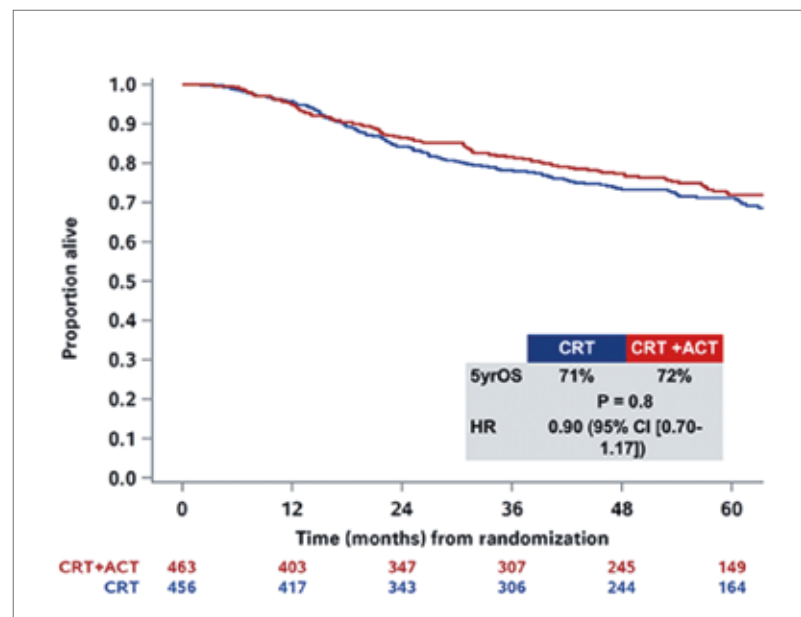
Набор пациентов проходил с 2011 по 2017 годы, всего было включено 926 пациенток, для анализа оказались доступны 919 из них – 456 в группе ХЛЛ и 463 в группе адъювантной ХТ. Средний период наблюдения составил 60 месяцев. В итоге разница между показателями 5-летней общей выживаемости в группах оказалась минимальна – всего 1% (72%

в группе адъювантной ХТ по сравнению с 71% в группе стандартного ХЛЛ), HR 0,90 [95% CI 0,70-1,17]; $p=0,81$. Выживаемость без прогрессирования также оказалась схожей: 63% против 61%, $P=0,61$. Наиболее частыми клинически выраженными осложнениями 3-4 степени оказались нейтропения и анемия, как и предполагалось, более частые в группе адъюванта (20% против 8% и 18% против 8% соответственно). В целом серьезные побочные эффекты зафиксированы в 30% случаев в группе продолженной ХТ в сравнении с 22% в группе стандартного лечения, преимущественно связанные с инфекционными осложнениями, хотя случаев летального исхода в процессе лечения отмечено не было.

Основной вывод, сделанный авторами, не оставляет место для адъювантной ХТ, поскольку она не дает каких-либо преимуществ в выживаемости, но увеличивает клинически значимую токсичность лечения, поэтому рутинно применяться не должна. Очевидно, необходимы

иные терапевтические подходы для улучшения отдаленных результатов лечения этой категории пациенток. Без сомнения, негативные результаты исследования также очень важны, поскольку позволят изменить существующую практику проведения неэффективного, но достаточно токсичного лечения.

Источник: Mileskin LR, et al. *Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. April 17, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00147-X).*



НИТРОГЛИЦЕРИН ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Части пациентов с метастатическим поражением головного мозга может быть показана не прецизионная локальная стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургия, а облучение всего объема головного мозга (whole brain radiotherapy, WBRT) – например, при лептоменингеальных метастазах, множественном поражении, продолжающемся интракраниальном прогрессировании несмотря на уже проведенное локальное и системное лечение. Но не секрет, что роль данного подхода, даже при условии обхождения гиппокампа с целью снижения нейрокогнитивной токсичности, неуклонно уменьшается, поскольку предпочтение в настоящее время отдается высокоточному стереотаксическому облучению отдельных очагов, даже если их больше пяти. Да и маловероятно, что дозы, рекомендованные на весь головной мозг (обычно 10 фракций по 3 Гр или, в сугубо паллиативной ситуации, 5 фракций по 4 Гр), будут эффективны для элиминации или стабилизации очагов.

Однако ряд исследователей не теряют надежды найти способ повысить эффективность WBRT. В мартовском номере «Красного журнала» ASTRO (*International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*) опубликованы результаты рандомизированного исследования 2 фазы по применению трансдермального нитроглицерина на фоне WBRT у больных с метастазами немелкоклеточного рака легкого в головном мозге. Основная цель добавления этого препарата – попытка преодолеть гипоксию, присутствующую у многих пациентов, особенно с EGFR-мутациями, и обуславливающую радиорезистентность. Десятью шестью па-

циентов были рандомизированы в группу WBRT (30 Гр за 10 фракций) на фоне трансдермальной формы нитроглицерина (46 больных) и группу контроля (только WBRT, 50 пациентов). Первичной конечной точкой была частота интракраниальных ответов, оцененная спустя 3 месяца после лечения. Около половины больных в каждой группе имели EGFR-мутации. В экспериментальной группе ответ на лечение был почти в 2 раза выше (и статистически значим!), чем в контрольной: 56,5% против 32,7%, $P=0,024$. Кроме того, эти пациенты имели более высокую выживаемость без интракраниального прогрессирования (27,7 мес. против 9,6 мес.; HR 0,5; 95% CI 0,2-0,9; $P=0,020$), что положительно сказалось на общей выживаемости без прогрессирования среди больных, получавших системную терапию ($n=88$; HR 0,5; 95% CI 0,2-0,9; $P=0,043$). При этом разницы в общей выживаемости, увы, отмечено не было. Применение нитроглицерина повысило частоту такого осложнения, как рвота, но лечение, тем не менее, было хорошо переносимым. Авторы сделали вывод о возможном позитивном влиянии нитроглицерина на непосредственные результаты облучения всего объема головного мозга, которые оказались достоверны в том числе и у пациентов с EGFR-мутацией.

Источник: Arrieta O, et al. *Nitroglycerin Plus Whole Intracranial Radiation Therapy for Brain Metastases in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized, Open-Label, Phase 2 Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023 Mar 1; 115(3): 592-607. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.02.010. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35157994.*

14-16 ноября 2023 • Москва

XXV

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2023

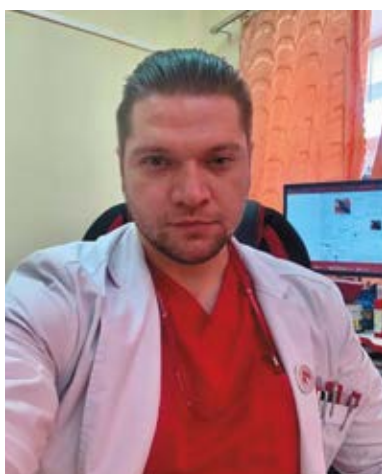
rosoncoweb.ru

— А ВОТ БЫЛ У МЕНЯ СЛУЧАЙ... ИЛИ "ОХОТНИЧЬИ ЗАПИСКИ" ОНКОЛОГОВ

СТИРАЯ ГРАНИ



Зиновьев Александр Иванович
Заведующий отделением радиотерапии ГБУЗ «ООД», врач-радиотерапевт высшей категории, кандидат медицинских наук, Пенза



Сайко Михаил Александрович
Врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ГБУЗ «ООД», Пенза



Столяров Антон Анатольевич
Главный врач ГБУЗ «ООД», кандидат медицинских наук, Пенза

Рак легкого занимает 3-е место среди впервые выявленных случаев ЗНО в России и 1-е место по смертности. На немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) приходится до 85% всех новых случаев, причем около трети пациентов выявляются в III стадии – а это весьма гетерогенное заболевание, при котором могут быть показаны различные варианты радикального комплексного лечения. Так, пациенты с клинической IIIA стадией считаются условно операбельными, тогда как IIIB и IIIC являются в подавляющем большинстве случаев нерезектабельными, и вот тогда пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0-1 балл) рекомендуется проведение одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ).

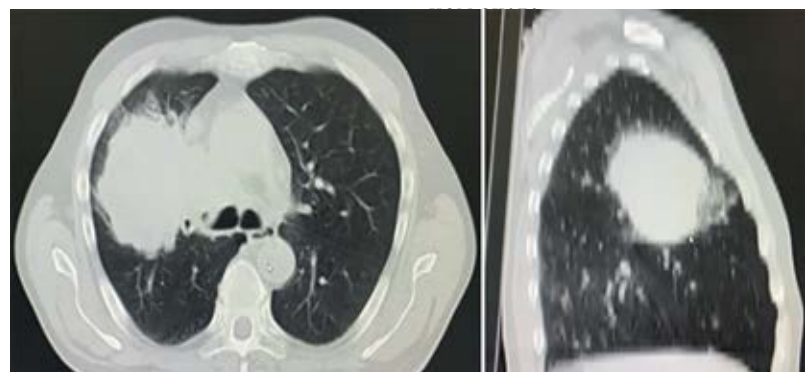


Рисунок 1. Данные КТ ОГК на момент диагностики

Всем практикующим радиотерапевтам хорошо известна эта сложная категория пациентов, когда зачастую доктор сталкивается с различного рода проблемами в связи с состоянием пациента, сопутствующей соматической патологией, ограничивающими факторами при планировании и лечении пациентов с подобным диагнозом.

Одной из довольно часто встречающихся проблем является распад опухоли. Согласитесь, мы все отказывали подобным пациентам в проведении не только радикальной ХЛТ, но и даже порой и паллиативного лечения, опасаясь кровотечения, абсцедирования и т.д. Как поступить доктору в этой ситуации? Что предпринять? Пойти ли путем отказа от проведения лучевого лечения и оставаться с чистой совестью в стороне – или приложить усилия и попытаться помочь, осознавая и учитывая все риски возможных крайне опасных осложнений и ухудшения состояния пациента? Особенно остро эта дилемма возникает у соматически сохраненных пациентов, многим из которых часто в лечении отказывают необоснованно.

Мы предлагаем пример клинического случая из нашего диспансера, возможно, кого-то из докторов, занимающихся данной проблемой, он заинтересует и подведет к мысли, что не все так однозначно, и в итоге убедит как минимум рассмотреть проведение лучевого лечения пациентам с явлениями распада в первич-

В июле 2021 г. пациент Р., 59 лет, обратился в ГБУЗ «ООД» г. Пенза с целью дообследования по поводу подозрения на опухоль правого легкого. В итоге был установлен диагноз: центральный рак верхней доли правого легкого cT4N2M0G3 – IIIB стадии (гистологическое заключение – низкодифференцированный плоскоклеточный рак), II A кл. гр., Код по МКБ-10: C34.0, TNM 8 ED, AJCC. ECOG 0-1. Из сопутствующих заболеваний: неходжкинская лимфома мелкоклеточная (диффузная), 4A стадия, ремиссия с 2013 года. Гипертоническая болезнь II ст., риск IV. Атеросклероз сосудов нижних конечностей со стенозированием. Хронический бронхит в стадии ремиссии. Многоузловой зоб, эутиреоз. ХОБЛ.

По данным КТ ОГК от 30.06.2021 г. в верхней доле правого легкого – образование с неровными бугристыми контурами 5,9×7,2×7,4 см, конгломерат лимфоузлов средостения 4,4×7,3×7,9 см, параортальная группа л/узлов 1,3×4,8×2,6 см. Был обсужден междисциплинарным консилиумом 20.07.2021 г., рекомендовано проведение одновременной ХЛТ. 9 августа 2021 г. пациент поступил в отделение радиотерапии ГБУЗ «ООД» г. Пенза с целью проведения одновременной химиолучевой терапии. Проведена предлучевая топометрическая на компьютерном томографе Siemens: КТ топометрия, КТ планирование с использованием индивидуальных фиксирующих устройств (Mamma RX Breast Board, подставка подколennая Bottom stop), оконтуривание критических органов мишени и лимфоколлекторов. Запланировано проведение курса дистанционной лучевой терапии с модуляцией объема (VMAT) на линейном ускорителе ELEKTA INFINITY в режиме классического фракционирования: РОД = 2 Гр за фракцию, 30 фракций до СОД 60 Гр на фоне одновременной химиотерапии по схеме карбоплатин + паклитаксел.

Пациент начал лечение, получил всего 1 курс ПХТ и 18 Гр от ДЛТ, после чего было отмечено резкое ухудшение состояния: зафиксирован эпизод повышения температуры тела до 38,9°C, усиление кашля, появление одышки смешанной формы при малейшей физической активности, Sp O2 = 95%.

Определение РНК коронавируса TOPC (SARS – cov) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР от 20.08.2021 показало отрицательный результат. Выполнена КТ органов грудной клетки с целью исключения воспалительных явлений. Заключение от 30.08.2021 г.: центральный рак верхней доли правого легкого с признаками распада в опухолевом узле. Плевроапикальные, плевродиафрагмальные наслоения в обоих легких. Субплеврально в S6 левого легкого определяется единичный очаг уплотнения

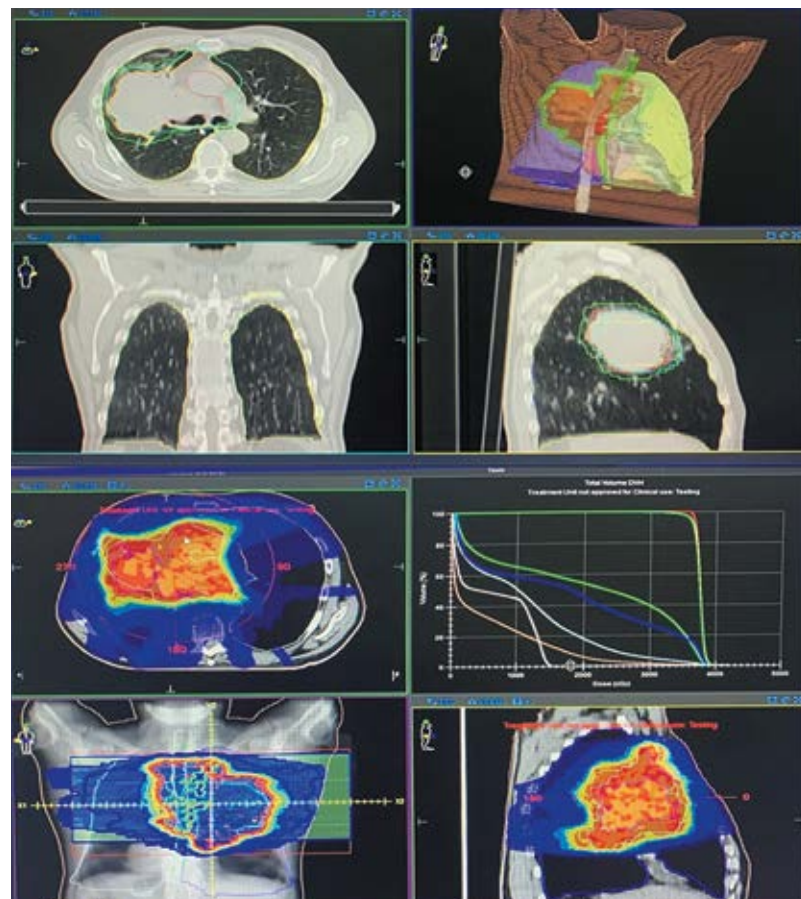


Рисунок 2. План лучевой терапии, объемы облучения.

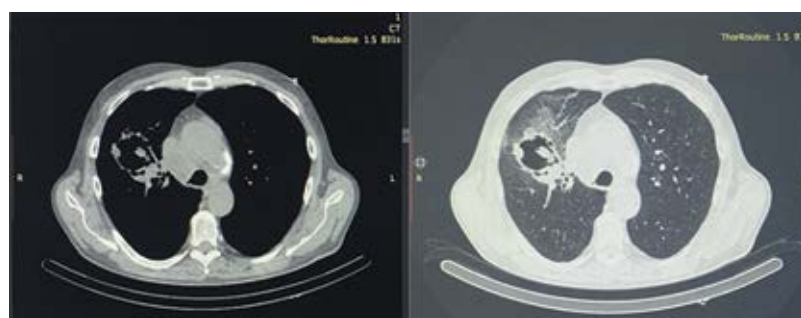


Рисунок 3. Данные КТ ОГК после 1 курса ПХТ и 18 Гр от ДЛТ. Массивный распад в опухоли.

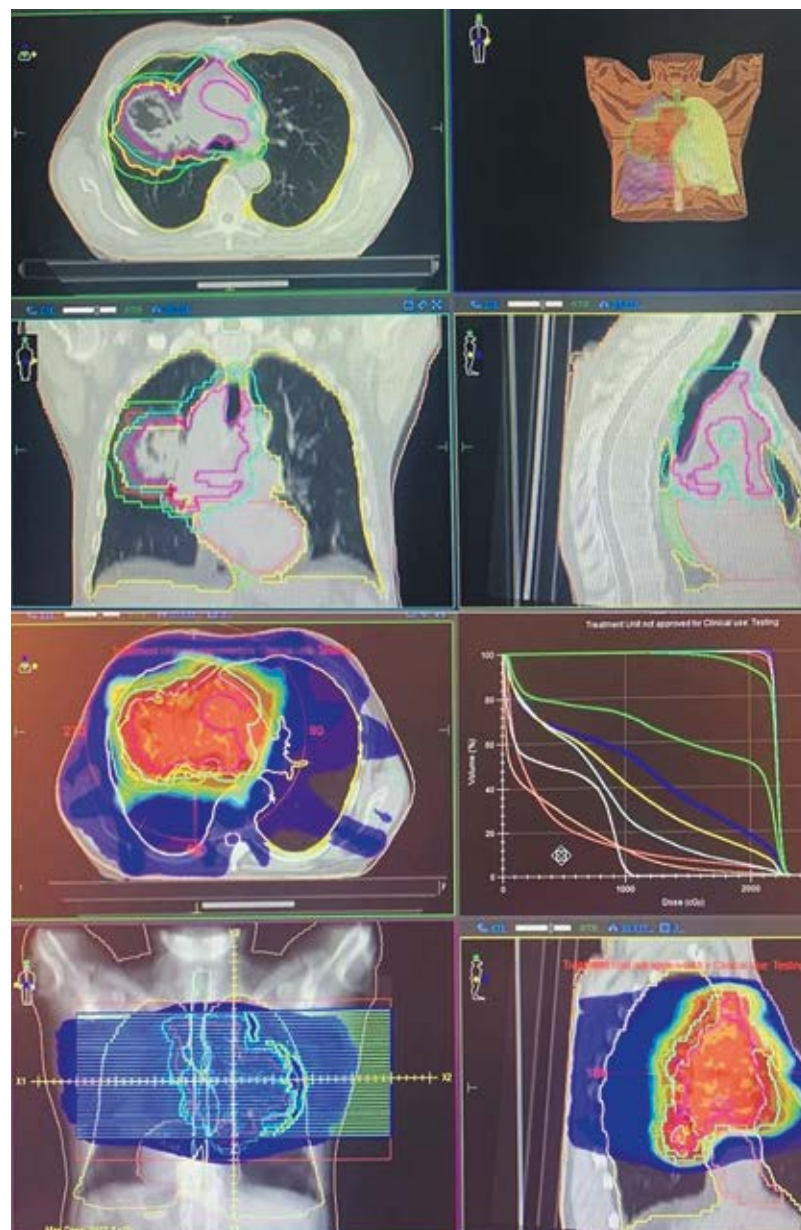


Рисунок 4. Скорректированный план лучевой терапии.

легочной паренхимы по типу «матового стекла» слабой интенсивности, диаметром 7 мм. Других очагов поражения не отмечается.

Фиброзные изменения в обоих легких. Трахея, бронхи проходимы.

Продолжение на стр. 9

Начало на стр. 9

мы. Медиастинальные и периферические лимфатические узлы не увеличены. Свободной жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не выявлено. Деструкции скелета не выявлено. Пациент представлен на консилиум онкологов. Заключение консилиума: учитывая распад опухоли на фоне проведения химиолучевого лечения (СОД = 18 Гр, карбоплатин + паклитаксел), наличие явлений раковой интоксикации, анемии, дальнейшее проведение специального лечения не показано. Рекомендовано: лечение симптоматическое с назначением адекватного обезболивания.

При всей сложности положения пациент оставался вполне сохранным, с желанием довести начатое лечение до конца. После обсуждения возможных рисков продолжения лечения с пациентом и его родственниками врачами отделения радиотерапии принято решение провести системную антибактериальную, противовоспалительную, антианемическую, дезинтоксикационную терапию и – при улучшении состояния больного – провести попытку доведения лучевой терапии до радикальной дозы.

На фоне лечения отмечено улучшение состояния в виде нормализации температуры тела, показателей крови, $Sp\ O_2 = 98\%$. Выполнена коррекция плана лечения: лекарственная терапия отменена. После оптимизирования лечебного плана продолжена ДЛТ до радикальной СОД 60 Гр на основной очаг и пораженные зоны регионального лимфооттока. Пациент Р. лечение перенес удовлетворительно, выраженных осложнений не отмечено.

По завершении курса облучения пациент был осмотрен консилиумом онкологов 27.09.2021: рекомендовано проведение химиотерапии. С 11.10.2021 по 28.12.2021 пациент получил 4 курса ХТ по схеме паклитаксел 175-225 мг/м² в 1-й день + карбоплатин АУС 5-7 в 1-й день; цикл 21 день. Контрольное обследование было проведено сразу по завершении курса радикального лечения (последовательной лучевой и химиотерапии).

КТ органов грудной клетки от 28.12.2021 продемонстрировала стабилизацию процесса.

Пациент заочно консультирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 12.01.2022: учитывая отсутствие признаков прогрессирования заболевания в настоящее время, можно рекомендовать поддерживающую терапию дурвалумабом в течении 1 года до появления признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. С 15.02.2022 г. по 21.04.2022 г. проведено 5 курсов поддерживающей ИТ по схеме: sh 087, дурвалумаб (ИМФИНЗИ) 10 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней.

Контрольная КТ ОГК от 25.04.2022 г. продемонстрировала

отрицательную динамику в виде увеличения размеров опухоли. В результате пациент до июля 2022 г. получал 3 курса ПХТ 2 линии по схеме доцетаксел 60-100 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день. Последующая КТ ОГК от 04.08.2022: в сравнении с КТ ОГК от 25.04.22 г. отмечено увеличение размеров образования в правом легком на 10 мм, появление жидкости в плевральной полости справа, появление очагов в левом легком; ВГЛУ без выраженной динамики.

Консультирован заочно в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 17.08.2022 г.: учитывая ранее проведенное лечение, распространенность заболевания, общее состояние пациента (ECOG 2), можно поддержать решение о проведении монотерапии винорельбином до клинического прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

С 17.08.2022 г. пациент начал получать навельбин по схеме 90 мг внутрь, в 1, 8, 15 дни, но, увы, продолжал прогрессировать: были выявлены метастазы в правом легком, двусторонний гидроторакс, литическая деструкция 4 ребра справа (по данным КТ ОГК от 26.10.2022 г.), продолженный рост опухоли со сдавлением правой стенки нижней трети трахеи, парезом правой голосовой связки. В итоге 02.11.2022 г. он был осмотрен междисциплинарным консилиумом врачей ГБУЗ «ООД», рекомендована симптоматическая терапия. В тяжелом состоянии за счет раковой интоксикации 02.11.2022 г. пациент был госпитализирован в отделение паллиативной помощи, где проводилась комплексная посиндромная коррекция состояния, правда без эффекта, и 18.11.2022 г. пациент скончался.

Да, мы прекрасно осознаем, что прогноз пациента изначально был плохой. Есть мнение многих авторов, что опухоль с распадом имеет совершенно иное биологическое поведение, нежели опухоль без распада. Сам факт наличия распада зачастую становится препятствием для наших коллег – радиотерапевтов, химиотерапевтов – для начала или продолжения начатого лечения. Однако это осложнение опухолевого процесса, которое встречается не так уж редко (6-20% случаев по данным разных авторов), не является абсолютным противопоказанием для продолжения лечения, главное – правильно взвесить все риски возможных осложнений. Да, к сожалению, нам не удалось добиться длительной ремиссии у нашего пациента. Однако пациент, тем не менее, перешагнул 1-го дичный порог выживаемости при изначально массивном местнораспространенном процессе, все это время оставался сохранным и даже был работоспособен. И наш случай показывает, что в современных условиях у докторов есть возможности продлить жизнь пациенту, есть возможности биться до последнего – биться до конца, даже когда случай выходит за грани стандартов.

АСПЕКТЫ, ВОПРОСЫ И ПРОБЛЕМЫ РАСЧЕТА НАГРУЗКИ НА ВРАЧА-ОНКОЛОГА ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА: ВЗГЛЯД МОЛОДОГО ВРАЧА

Суняйкин Алексей Борисович

Врач онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск

Очень часто в стенах онкологических диспансеров нашей страны можно услышать фразу: «Работать в дневном стационаре – неблагодарный, адский труд». В большей степени подобное отношение к работе дневного стационара проистекает из-за нагрузки на врача: через каждый дневной стационар онкологического учреждения в России ежедневно проходит минимум 30 пациентов – без учета «повторных» посещений, в течение которых каждый день пациенты получают таблетированную терапию, сдают контрольные анализы крови, проходят плановые и внеплановые инструментальные обследования.

Каждый такой визит пациента, помимо общения с врачом, осмотра, проведения лабораторного и инструментального контроля, интерпретации полученных данных, должен быть описан в медицинской документации, в бумажном и электронном виде. В разных регионах и учреждениях используются свои медицинские информационные системы (МИС), однако принципы их работы приблизительно у всех одинаковые. Разработчики таких систем как будто считают своим долгом разнообразить работу врача за счет соблюдения принципа нестабильности работы МИС, регулярных сбоев, зависаний, «лагов и багов» и прочих радостей жизни.

Все это создает определенный образ врача дневного стационара, сидящего за компьютером с канцелярским клеем в одной руке, клавиатурой в другой и синяками под глазами, в которых четко читается предостережение: «Не подходи – убьет». Подобная ситуация пагубно сказывается и на психологическом состоянии врача – энтузиазм быстро пропадает, земля под ногами превращается в зыбучий песок рутины, приходит профессиональное выгорание. С таким состоянием, несомненно, нужно бороться, и одним из методов борьбы является грамотный подход к расчету нагрузки на врача дневного стационара.

В нашей стране для расчета такой ле-

чебной нагрузки используются нормативно-правовые акты, одобренные Министерством здравоохранения РФ, в частности, приказ №116-н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». Согласно Приложению №15 к данному приказу нагрузка на врача-онколога дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии составляет 10 пациентов в смену. Возникает резонный вопрос: учитываются ли в данном перечне пациенты, «госпитализированные» ранее, которые числятся в дневном стационаре и приходят на ежедневный осмотр для получения таблетированной лекарственной терапии? Учитываются ли пациенты, которые приходят для сдачи контрольных анализов и других процедур? И, конечно, пациенты, у которых развиваются нежелательные явления, требующие пристального внимания врача и активной симптоматической и патогенетической терапии? Всё это вопросы, на которые нет четких ответов. Отсюда – существенные переработки со стороны врачей-онкологов дневных стационаров по всей стране, что в свою очередь приводит к оттоку кадров и отсутствию желания со стороны других врачей принять на себя работу столь важного структурного подразделения онкологического диспансера.

Как же учитывать эту дополнительную нагрузку? По опыту работы нашего учреждения, среднее количество больных, курируемых доктором в дневном стационаре за одну смену, составляет около 40 пациентов. Из них 20-25 ежедневно получают пероральную лекарственную терапию, 10-15 – внутривенную химиотерапию (знаменитые «1-й, 8-й и 15-й дни» цикла терапии). Все эти пациенты проходят контроль анализов крови не реже 1 раза в 7 дней. Необходимо сразу условиться, что количество пациентов с нежелательными явлениями терапии, нуждающихся во внимании врача, требует отдельного подсчета; исходя из специфики работы врача и учреждения можно оптимистично оценить их количество в

≈5-10% от общего числа обращений. Итак, мы имеем 40 пациентов в день, что несколько превышает норматив в 10 пациентов в смену из 116-го приказа (а именно – переработка в 4 раза). Понятно, что коэффициент относительной трудоемкости для пациента, который получает таблетированную лекарственную терапию и приходит в дневной стационар для получения препарата, ниже по сравнению с пациентами, обращающимися для проведения внутривенной терапии или по поводу осложнений. Можно попробовать учитывать этих пациентов только при сдаче контрольных анализов крови – ситуация будет выглядеть несколько лучше, но переработка все равно будет более чем в 1,6 раза.

Итак, подводя итог всего вышеизложенного, в первую очередь хочется особенно отметить «героизм» докторов, работающих в дневных стационарах. Проблема переработки в данных структурных подразделениях очевидна и требует детального изучения с целью оптимизации работы врачей в перспективе. Совершенно точно необходима модернизация статистических расчетов для учета контингента больных, проходящих лечение за одну смену. Возможно, необходимо введение коэффициента «сложности» для каждой категории пациентов, отдельный коэффициент для первично поступающего больного и отдельный – для поступающего, но уже знакомого врачу пациента, отдельный для уже госпитализированного пациента с нежелательными явлениями, поскольку каждая подобная ситуация требует умственного, морального и временного ресурса.

Очень желаемой к внедрению выглядит обсуждаемая сейчас инициатива по официальному разрешению выдачи таблетированных препаратов на длительный срок (например, 7 или 28 дней) с контрольными визитами пациентов только для выдачи очередной «партии» лекарства. Надеюсь и верю в неизбежность будущей оптимизации работы врачей, а соответственно, и роста качества жизни не только наших пациентов, но и всех докторов.

ПУТЕШЕСТВИЕ В СОН

Nancy Lapid, Simon Scarr, Adolfo Arranz, Jackie Gu and Caitlin Gilbert; Reuters

Врачи все чаще приходят к выводу, что достаточное количество сна имеет решающее значение. В 2022 году Американская кардиологическая ассоциация подчеркнула, что спрашивать пациентов, сколько часов они спят, так же важно, как проверять их кровяное давление, статус курения, диету и привычки к физическим занятиям.

Однако многие из нас регулярно заставляют свое тело бороться со сном. Мы пьем напитки с кофеином днем, чтобы оставаться бодрыми, и алкоголь, чтобы успокоиться ночью. Некоторые из нас работают всю ночь и спят днем. Другие меняют часовые пояса и борются со их сменой. В то же время нейробиологи понимают, что время нашего сна может быть столь же важно, как и его продолжительность. Мы начинаем понимать, как мы можем работать с ритмами нашего тела, а не против них. Например, новое исследование предполагает, что эти ритмы могут играть роль в реакции пациентов на лечение рака.

Наш мозг и наши клетки имеют часы

На протяжении миллионов лет у людей был некий постоянный образец смены света и темноты с минимальной ежедневной изменчивостью времени заката и восхода солнца. Таким образом, наши гены подготовили нас к активности днем и отдыху после наступления темноты.

В 1959 году врач Франц Хальберг был первым, кто задокументировал наши примерно 24-часовые саморегулирующиеся системы, которые он назвал циркадными ритмами. В 2017 году трое ученых получили Нобелевскую премию, продемонстрировав, что у людей есть целая сеть генов и белков, контролирующих время, с ежедневными циклами отдыха и активности. Эти «молекулярные часы» в нашем мозгу и в каждой клетке модулируют системы нашего организма, включая гормональный уровень, кровяное давление, уровень глюкозы в крови и температуру тела.

Пример одной циркадной петли: мы генетически запрограммированы на то, чтобы быть более голодными вечером, что помогает нам накапливать калории перед ночным голоданием, и менее голодными рано утром, поэтому мы можем использовать свои энергетические запасы, чтобы пойти на поиски пищи для следующего приема. Цикл сна уравнивает «сонный драйв» с потребностью бодрствовать. Когда мы бодрствуем в течение длительного времени, наше стремление ко сну срабатывает и говорит нам, что нам нужно спать. Люди, чья жизнь синхронизирована с сигналами их биологических часов, менее утомлены, имеют лучшее настроение, поддерживают более здоровый вес, получают больше пользы от своих лекарств, более ясно мыслят и улучшают долгосрочные результаты для здоровья, говорит нейробиолог Рассел Фостер, возглавляющий исследовательскую группу. «Жаворонки» от природы, или утренние «жаворонки», чувствуют себя лучше, когда они могут рано вставать и рано ложиться спать. «Полуночникам» лучше всего, если они могут спать до позднего утра.

Но когда наши рутинные действия не соответствуют нашим биологическим циклам, тело пытается компенсировать это, используя реакции, которые эволюционировали, чтобы помочь ранним людям пережить опасность, сказал нейробиолог Фостер. Организм вырабатывает гормоны стресса, высвобождает гормоны голода, выбрасывает лишний сахар в кровь и повышает кровяное давление. В течение коротких периодов это не вредно. Но когда это длится месяцы или годы, мы становимся более уязвимыми для когнитивных и эмоциональных воздействий и, в конечном итоге, для сердечно-сосудистых и психических заболеваний, диабета, избыточного веса и других нарушений обмена веществ. Ряд исследований показывает, что мы также сталкиваемся с более высокими шансами развода и дорожно-транспортных происшествий.

Было подсчитано, что более половины населения в промышленно развитых обществах могут иметь циркадные ритмы, которые не синхронизированы с их расписанием. Согласно исследованию Международного агентства по изучению рака, проведенному в 2020 году, во всем мире каждый пятый работник регулярно работает в ночную смену. Циркадные ритмы меняются с возрастом. «Вечерность», или пик активности ночью, как правило, наиболее высок в подростковом возрасте. С возрастом мы дрейфуем к «утру». Одним из следствий этого является то, что учителя, как правило, более бдительны утром, но их ученики более бдительны днем.

В отчете Rand Corporation за 2016 год подсчитано, что сотрудник, который работает ненормированный рабочий день, ездит на работу от 30 до 60 минут в одну сторону и сталкивается с нереальным дефицитом времени на работе, спит в среднем примерно на 28,5 минут в день меньше, чем сотрудник, который работает по обычной графике и не ездит на работу более 15 минут в одну сторону и не подвергается нереальному цейтноту и другим психосоциальным факторам риска на работе. Это соответствует более чем 173 часам бессонницы в год.

В идеале, согласно Фостеру и другим, общество нашло бы способы смягчить проблемы, вызванные жесткими графиками учебы и работы.

Всем живым существам нужен сон

Исследователи недавно обнаружили, что окаменелые растения, жившие более 250 миллионов лет назад, когда только начинали появляться динозавры, уже имели циркадные ритмы, которые заставляли их складывать листья ночью и открывать их днем.

Все животные спят, но это может выглядеть по-разному в зависимости от вида. Согласно базе данных Бостонского университета о характеристиках сна 133 видов млекопитающих, красные кенгуру спят чуть менее двух часов в сутки, в то время как броненосцы и летучие мыши могут спать почти 20 часов. Некоторые животные, в том числе дельфины и киты, спят однополошарно – одна половина мозга спит одновременно, чтобы они

могли быть постоянно начеку.

Что происходит, когда мы спим

Сон сам по себе имеет циклы, в которых мозг и тело проходят через фазы, отмеченные различной активностью мозга. В самых глубоких фазах сна мозговые волны самые медленные. Более легкие фазы имеют более быстрые всплески активности. Наши самые яркие сны обычно случаются во время сна с быстрым движением глаз (БДГ), когда активность мозга, дыхание, частота сердечных сокращений и кровяное давление увеличиваются, глаза двигаются быстро, а мышцы вялые. Ученые считают, что сны в фазе быстрого и медленного сна имеют разное содержание – более яркие или причудливые сны обычно случаются во время фазы быстрого сна.

Во время сна мозг чрезвычайно активен. В типичную ночь во время прохождения четырех основных стадий сна активизируются разные области. За некоторыми внутренними структурами в центре мозга мы можем видеть более глубокие области. Здесь начинается цикл сна. Если условия правильные, нервные клетки в мозге и скопление клеток в гипоталамусе, центре управления мозгом, сигнализируют о том, что пришло время перейти к первой стадии сна. Позже части ствола мозга расслабят наши конечности.

Мозговые волны значительно замедляются. Глаза двигаются за закрытыми веками, но мышечная активность минимальна. Сигналы между нервными клетками снижаются, позволяя мозгу обрабатывать только важную информацию. За это время закрепляются некоторые виды воспоминаний. Следы памяти переносятся из временного хранилища в гиппокампе в кору. Продукты дневной активности клеток головного мозга вымываются в спинномозговую жидкость через недавно выявленный путь, называемый лимфатической системой. Она напоминает лимфатическую систему и образована звездобразными клетками, известными как астроциты.

Область в верхней части ствола мозга запускает процесс быстрого сна. Эта фаза играет важную роль в сновидениях, обработке эмоций и развитии мозга. Во время быстрого сна кора головного мозга, отвечающая за познание и обработку эмоций, активизируется в одних областях и деактивируется в других. Произвольные мышцы тела парализованы, поэтому мы не воплощаем в жизнь свои мечты. После цикла медленного и быстрого сна (примерно 4-5 раз) базальный передний мозг и другие структуры получают сигналы о начале выхода из сна.

Если со сном что-то не так...

По данным Американской академии медицины сна (AASM), только в США от 50 до 70 миллионов человек страдают тем или иным типом хронического расстройства сна.

Дыхательные расстройства

Считается, что один миллиард человек во всем мире страдает обструктивным апноэ во сне, при котором дыхательные пути блокируются на короткие периоды, останавливается дыхание и меньшее количество воздуха достигает легких, что увеличивает риск сердечно-сосудистых

заболеваний. Реже встречается центральное апноэ во сне, потенциально смертельное заболевание, при котором дыхание останавливается и начинается непредсказуемо, потому что мозг не работает должным образом.

Бессонница

По данным Американской психиатрической ассоциации, примерно каждый третий взрослый американец сообщает о проблемах с засыпанием или сном, о слишком раннем пробуждении и невозможности снова заснуть. Во всем мире распространенность бессонницы колеблется от 10% до 60%.

Чрезмерная сонливость

Состояния, при которых люди пересыпают и засыпают в неудобное или опасное время, например, во время вождения, называются гиперсомниями. Причины варьируют от недостатка химического вещества в мозге, которое регулирует бодрствование, до сезонных изменений: зимой меньше солнечного света, посылающего сигналы пробуждения в мозг. По данным AASM, слишком много сна – более девяти часов в сутки на регулярной основе – также может быть признаком основных проблем со здоровьем.

Парасомнии

Парасомнии – это нежелательные явления, возникающие во время сна человека. Люди с парасомниями могут двигаться, говорить и выражать эмоции, делая вид, что бодрствуют, хотя на самом деле они спят.

Двигательные расстройства

Среди наиболее известных – синдром беспокойных ног, при котором больные чувствуют жжение или зуд в ногах, когда ложатся. Другие отмечают болезненные судороги ног посреди ночи, неконтролируемые движения мышц и бруксизм, или скрежетание или сжимание зубов.

Что произойдет, если мы не выспимся?

Важность достаточного сна подтверждается десятилетиями исследований. Количество сна, которое нам нужно, может варьировать от человека к человеку, но рекомендации Национального фонда сна США настаивают на 7-9 часов каждую ночь для людей в возрасте от 18 до 64 лет и от 7 до 8 часов в сутки для пожилых людей. Было показано, что подавление сна вызывает когнитивные нарушения, подобные тем, которые наблюдаются в состоянии алкогольного опьянения. Чем дольше мы бодрствуем, тем хуже становится наше время реакции, кратковременная память и логическое мышление, подобно тому, что происходит при увеличении содержания алкоголя в крови.

По данным Национального института безопасности и гигиены труда США, для взрослых бодрствование в течение 17 часов аналогично уровню алкоголя в крови 0,05%, то есть уровню, при котором наблюдаются нарушения вождения. Некоторые страны используют этот уровень как порог легального опьянения. Одно проведенное в США исследование более 6800 дорожно-транспортных происшествий показало, что водители, которые спали менее четырех часов в ночь перед аварией, в 15 раз чаще ви-

новны, чем водители, которые спали не менее семи часов.

Полное лишение сна может привести к летальному исходу. Недостаточный сон влияет на все, от иммунной системы до мышечного тонуса.

Цена недостаточного сна

Экономические издержки плохого сна огромны. На индивидуальном уровне это приводит к снижению производительности, снижению концентрации и внимания, а также к увеличению количества прогулов на рабочем месте. Лишенные сна люди также чаще совершают ошибки, менее эффективны и испытывают снижение когнитивных способностей, что может повлиять на их производительность и перспективы. В более широком масштабе плохой сон также может привести к значительным затратам на здравоохранение, заставляя больше людей обращаться за медицинской помощью и принимать лекарства, что приводит к увеличению количества медицинских ошибок.

Другие проблемы подразумевают увеличение дорожно-транспортных происшествий и несчастных случаев на производстве, травм и снижение производительности труда и экономической конкурентоспособности. Исследователи Rand Corporation подсчитали в 2016 году, что США ежегодно теряют примерно 1,23 миллиона рабочих дней из-за недостаточного сна, что соответствует примерно 9,9 миллиона рабочих часов. Ежегодные потери для других стран оцениваются в среднем в 0,6 миллиона рабочих дней в Японии и по 0,2 миллиона дней в Великобритании и Германии.

Советы для лучшего сна

Исследования показали, что хорошие привычки сна могут способствовать лучшему сну. К ним относятся: ложиться спать и просыпаться примерно в одно и то же время каждый день, а также следить за тем, чтобы в вашей спальне было тихо, темно, расслабляюще и с комфортной температурой. Другие рутинные привычки также могут помочь, например, быть физически активными в течение дня и избегать тяжелой пищи, кофеина и алкоголя перед сном.

Если просто хороших привычек недостаточно, другие меры включают разговорную терапию, такую как когнитивно-поведенческая терапия, световая терапия, физические приспособления для очистки носа и горла, хирургическое вмешательство и лекарства. Иногда также рекомендуются изменения образа жизни и потеря веса.

Новые методы лечения обструктивного апноэ во сне подразумевают вибротактильную позиционную терапию, при которой носимое устройство начинает вибрировать, когда пользователь перекачивается на спину; оральная прескотерапия, при которой язык и мягкое небо смещаются вперед, а также имплантированная система стимуляции верхних дыхательных путей.

Источники: *Phylogeny of Sleep, Boston University; RAND Corporation; Circadian Mechanisms in Medicine, Ravi Allada and Joseph Bass; Unihemispheric sleep and asymmetrical sleep: behavioral, neurophysiological, and functional perspectives, Gian Gastone Masetti.*