



ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ ОБЪЕКТИВНОГО ОТВЕТА У 30-50% БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МИКРОСАТЕЛЛИТНОСТЬЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ



На вопросы редакции Газеты RUSSCO отвечает **ТРЯКИН Алексей Александрович**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, национальный представитель России в ESMO.

– Микросателлитной нестабильности в настоящее время уделяется большое внимание в практической онкологии. Что такое микросателлитная нестабильность?

– У млекопитающих существует сложная система, исправляющая нарушения в ДНК, которые возникают достаточно часто. Одним из таких механизмов является система репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system – MMR), которая ответственна за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК. За работу системы репарации неспаренных оснований ДНК отвечают 6 генов: MSH2, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MLH3. Наличие герминальных мутаций в этих генах приводит к развитию синдрома Линча. Чаще встречается другой, наследственный механизм формирования дефицита MMR (dMMR), в подавляющем большинстве случаев заключающийся в метилировании промотора MLH1 в самой опухоли. В результате dMMR появляется большее число мутаций со сдвигом рамки считывания, что приводит к форми-

рованию стоп-кодонов и синтезу нефункциональных белков.

Микросателлиты представляют собой короткие последовательности в ДНК из 1-5 оснований, повторяющиеся до нескольких десятков раз. Микросателлиты встречаются и в норме, однако при dMMR их число увеличивается, что и может быть выявлено. Таким образом, понятия dMMR и микросателлитная нестабильность (MSI) описывают один и тот же процесс и в подавляющем большинстве случаев являются тождественными.

– Какими методами определяется микросателлитная нестабильность?

– Классическими методом определения MSI является ПЦР, которая амплифицирует микросателлитные повторы в ДНК, и путем сравнения их длины между опухолевыми и нормальными клетками определяется уровень нестабильности генома. Чаще применяется модель из 5 маркеров на мононуклеотидные (BAT26, BAT25) и динуклеотидные последовательности (D2S123, D5S346, D17S250). Посредством сравнения с нормальной тканью (чаще кровью) выделяются 3 варианта MSI: MSI-H (высокий уровень MSI), когда ≥ 2 маркеров нестабильны, MSI-L (низкий уровень MSI), когда нестабилен 1 маркер, и MSS (стабильный уровень), когда стабильны все маркеры. Значение низкого уровня MSI до сих пор четко не установлено, и этих пациентов расценивают как больных с MSS опухолями.

Вторым вариантом диагностики dMMR является иммуногистохимическое исследование (ИГХ), когда в опухоли изучается экспрессия белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка устанавливается дефицит MMR.

Обе методики демонстрируют высокую (>95%) конкордантность и являются в сложных случаях взаимодополняющими, так как существуют редкие варианты нарушения MMR, диагностируемые только ПЦР или

только ИГХ. В последние годы появилась возможность определять MSI помощью секвенирования следующего поколения (NGS), когда при секвенировании сотней генов удается выявлять и микросателлитные повторы, при этом не требуется в качестве образца нормальная ткань пациента. Однако данные панели являются пока еще достаточно дорогостоящими и мало распространены в России.

– Для чего определяется микросателлитная нестабильность?

– Определение микросателлитной нестабильности становится все более востребованным тестом при ряде опухолей – прежде всего, при колоректальном раке (КРР), раке эндометрия, раке желудка и тонкой кишки. Во-первых, определение MSI является скрининговым тестом для диагностики синдрома Линча. Это важно не только для самого пациента, но и для членов его семьи. Несмотря на наличие клинических критериев (Амстердамские критерии), позволяющих заподозрить синдром Линча, у 40-50% пациентов с данным заболеванием они отсутствуют. Во-вторых, опухоли с MSI имеют ряд особенностей, позволяющих дифференцированно подходить к их лечению. Так, при II стадии КРР наличие MSI свидетельствует о благоприятном прогнозе и в большинстве случаев о возможности отказа от проведения адъювантной химиотерапии. У пациентов с MSI малоэффективна адъювантная химиотерапия монотерапией фторпиримидинами, что требует обязательного применения режимов с включением оксалиплатина (XELOX или FOLFOX). В то же время у пациентов с IV стадией наличие MSI является неблагоприятным прогностическим признаком, что может быть связано с наличием мутации в гене BRAF у каждого третьего пациента. В-третьих, недавно было показано, что опухоли с MSI обладают уникальной чувствительностью к иммунотерапии ингибиторами кон-

Продолжение на стр. 2

RUSSCO ПРОВЕЛО ОЧЕРЕДНОЕ РАБОЧЕЕ СОВЕЩАНИЕ ПО ПРОГРАММЕ «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

28 февраля 2018 года состоялось очередное совещание участников Национального проекта Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Программа «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в Российской Федерации» успешно работает с 1 ноября 2011 года.

За 7 лет существования Программы силами RUSSCO, врачей, спонсоров и партнеров удалось создать сеть специализированных Центров молекулярной диагностики, в которых осуществляются высокотехнологичные диагностические процедуры и которые уже дали толчок к развитию молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации. На сегодняшний день в Программе участвует 26 лабораторий, которые расположены в 19 регионах 23 учреждений здравоохранения РФ. Благодаря такому охвату у нас есть возможность принимать биоматериал к исследованию из любого уголка России, а точнее из 82 регионов РФ. Для этого мы создаем специальные географические, так называемые региональные, привязки, что позволяет с наименьшими затратами времени и средств осуществлять пересылку материала.

Программа «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в Российской Федерации» является инновационным проектом. Ее уникальность состоит в том, что участие в ней может принять каждый онколог из любого региона РФ путем регистрации в электронной базе данных. Каждый зарегистрированный врач имеет право внести в базу неограниченное число своих пациентов и отправить на диагностику неограниченное количество образцов для диагностики мутаций безвозмездно. Все зарегистрированные специалисты могут получать информацию о перемещениях материала, а также осуществлять контроль по факту приема биоматериала в лабораторию, получать информацию о проведении

анализа, а также получать результат анализа в электронном виде. Благодаря совместным усилиям значительно повысился уровень качества молекулярно-генетической диагностики. Вместе с руководителями лабораторий и с помощью спонсоров RUSSCO проводит образовательные мероприятия и курсы для врачей-генетиков. Это позволяет врачам и лаборантам получать знания и перенимать опыт, который они потом применяют в своей практике на местах. Благодаря повышению уровня образования врачей пациенты с различными злокачественными опухолями могут целенаправленно получать современное и высокоэффективное лечение. Сформировать отчет о деятельности лабораторий, участвующих в проекте, и подвести итоги работы Программы молекулярно-генетической диагностики можно благодаря электронной базе, созданной нами на старте проекта.

В рамках Программы с момента ее запуска создана служба поддержки для врачей. Специалисты call-центра ежедневно в круглосуточном режиме отвечают на все вопросы, связанные с работой Программы, регистрируют врачей и пациентов в базе данных, а также являются начальным звеном в цепи логистики материала от врача в лабораторию. Количество звонков и консультаций на горячую линию остается стабильно высоким и нарастает в периоды запуска новых проектов, максимальное количество обращений было зафиксировано в периоды с июля 2016 по октябрь 2016 и в августе 2017, по сравнению с прошлым годом количество звонков увеличилось почти в два раза и составило более 1493 звонков.

За период с 1 января 2012 по 20 февраля 2018 года в электронной базе зарегистрировалось 2146 врачей из 493 учреждений, с 2012 года количество врачей, зарегистрированных в электронной базе, выросло в 4 раза, большинство из них регистрируются самостоятельно с помощью портала cancergenome.ru.

Продолжение на стр. 2

Начало статьи «А.А. Трякин: «Терапия ингибиторами контрольных точек...» на стр. 1

трольных точек.

– Какова примерная стоимость теста на микросателлитную нестабильность?

– Стоимость теста на MSI в Москве составляет около 6000-8000 руб.

– Колоректальный рак был одной из первых опухолей, для которой была подтверждена роль микросателлитной нестабильности и эффективность ингибиторов контрольных точек. С какой частотой определяется микросателлитная нестабильность у этих больных?

– Частота выявления MSI при КРР варьирует от стадии заболевания, составляя до 22% при II стадии, до 12% – при III стадии и не более 3-4% – при IV стадии. В большинстве случаев это спорадические нарушения, частота синдрома Линча даже при II стадии составляет лишь около 3%.

– Какова эффективность ингибиторов контрольных точек у больных колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью?

– Ингибиторы контрольных точек (прежде всего, анти-PD1 антитела) первоначально изучались на классических иммунотерапевтических

опухолях – меланоме, раке почки. У пациентов с КРР ингибиторы контрольных точек оказались малоэффективны, однако в отдельных случаях были отмечены выразительные и длительные эффекты. При дополнительном анализе оказалось, что у этих пациентов были опухоли с высокой MSI.

Как показали последующие исследования у больных с MSI, монотерапия пембролизумабом и ниволумабом позволяет достичь объективного ответа у 30-50% больных, а в течение 12 месяцев без признаков прогрессирования остаются 34-50% пациентов. При этом следует помнить, что до половины пациентов к моменту включения в эти исследования уже получили не менее трех линий терапии. Важно, что ингибиторы контрольных точек были эффективны у больных вне зависимости от мутации BRAF, наличия синдрома Линча, экспрессии PD-L1.

– Почему терапия ингибиторами контрольных точек в общей популяции больных метастатическим колоректальным раком не оказалась пока столь же эффективной, как у других пациентов, например, с меланомой, раком легкого, опухолями головы и шеи и т.п.?

– На сегодняшний день иммуноонкология находится еще в начале своего пути. До сих пор отсутствуют

четкие предикторы эффективности терапии ингибиторами контрольных точек. Вероятнее всего, впечатляющая эффективность данной группы препаратов при опухолях с MSI обусловлена высокой частотой мутаций, в десятки и сотни раз превышающих «обычные» опухоли с MSS фенотипом. Большая частота мутаций приводит к формированию и большего числа опухолевых неоантигенов, являющихся мишенью для Т-лимфоцитов.

– Знаете ли Вы случаи применения ингибиторов контрольных точек при микросателлитной нестабильности в России?

– Насколько я знаю, опыт применения ингибиторов контрольных точек при микросателлитной нестабильности в России ограничивается участием в упоминавшихся выше исследованиях и отдельными пациентами, которые приобретали препараты самостоятельно. К сожалению, данное показание еще не зарегистрировано в России, что практически полностью исключает возможность бесплатного обеспечения больных препаратами данной группы.

– При планировании лечения больных метастатическим колоректальным раком на какое место Вы бы поставили оценку микросателлитной нестабильности с последу-

ющим назначением ингибиторов контрольных точек?

– Мы пока не знаем о роли ингибиторов контрольных точек при резектабельных опухолях. Допускаю, что они окажутся эффективными в качестве адьювантной терапии при III стадии у пациентов с MSI. Исходя из высокой эффективности и благоприятного профиля токсичности, я бы рекомендовал назначение этих препаратов пациентам с прогрессирующим уже после первой линии терапии, либо в первой линии, если пациент не кандидат для активной химиотерапии.

– Были ли прямые исследования, которые сравнивают терапию ингибиторами контрольных точек и анти-EGFR антителами у больных с микросателлитной нестабильностью и диким типом RAS?

– Прямые сравнения этих групп препаратов не проводились. Следует помнить, что у 30-40% больных с MSI имеется мутация BRAF, которая предполагает резистентность к анти-EGFR антителам. У пациентов с «тройным диким типом» (KRAS, NRAS, BRAF) эффективность химиотерапии и анти-EGFR антител, вероятнее всего, примерно соответствует общей популяции пациентов с MSS.

– Как Вы считаете, есть ли будущее иммуноонкологии у больных коло-

ректальным раком?

– Иммунотерапия больных КРР с MSI не ограничивается монотерапией анти-PD антител. В недавнем опубликованном исследовании Checkmate 142 совместное применение ниволумаба и ипилиумаба у пациентов с MSI показало еще более впечатляющие результаты: частота объективного ответа составила 55%, а 71% пациентов были без прогрессирования на протяжении 12 месяцев терапии.

Не прекращаются попытки применения иммунотерапии у пациентов с MSS фенотипом. Так, на ASCO GI 2018 были представлены результаты совместного применения атезолизумаба (анти-PD-L1 антитело) и кобиметиниба (анти-МЕК1/2 ингибитор). Как было показано ранее, последний способен усиливать иммунный ответ посредством усиления иммунного распознавания, аккумуляции Т-лимфоцитов в опухоли и снижения их истощения. Несмотря на то, что 94% больных получили 3 и более линии терапии, удалось достичь объективного ответа и контроля болезни у 8% и 31% пациентов соответственно.

Хочется надеяться, что в недалеком будущем мы увидим результаты других позитивных исследований, посвященных иммунотерапии КРР.

– Спасибо.

Начало статьи «RUSSCO провело очередное рабочее совещание ...» на стр. 1

С гордостью можно сказать, что Программа успешно развивается. За 2017 год проведено около 5000 тестов, за все время работы Программы в период с 1 января 2012 по 20 февраля 2018 проведено 51 675 исследований по разным нозологиям. Лидерами по количеству проведенных тестов является рак легкого – 31 255, колоректальный рак – 15 251, рак яичников – 4 126, метастатическая меланома – 1 043 теста. В среднем за 1 полугодие выполняется 5 497 тестов. Наибольшее количество тестов было выполнено во 2-м полугодии 2017 года – 12 330.

С 2012 года по апрель 2016 года проводилась молекулярная диагностика рака легкого и колоректального рака путем выявления мутаций в генах EGFR, RAS и ALK. Однако в 2016 году было запущено 2 новых проекта. Программа расширилась за счет включения тестирования на наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток с раком яичников и за счет старта тестирования гена BRAF для пациентов с метастатической меланомой. С 7 ноября 2016 года в рамках Программы появилась возможность провести тестирование на наличие мутации гена ROS1, которое прово-

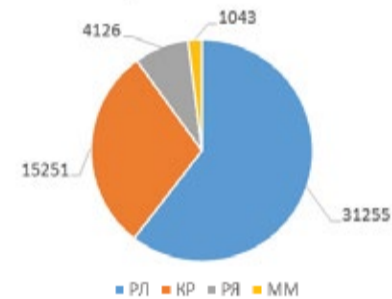


Рисунок 2. Распределение пациентов по нозологиям (2012-2018).

дится всем пациентам с ALK отрицательным немелкоклеточным раком легкого. С ноября 2017 года запущено тестирование гена BRAF у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. По данным нашей электронной базы, динамика тестирований по новым проектам положительная и пользуется популярностью среди врачей-онкологов и спросом у пациентов. Это также связано с повышением уровня информированности среди врачей и пациентов, как в Центральном, так и в других регионах РФ благодаря нашей общей работе в плане проведения образовательных семинаров, обучающих школ и конференций в рамках Программы. С 13 октября 2017 года Программа расширилась за счет тестирования на наличие мутации T790M в гене EGFR у пациентов с местно-распространен-

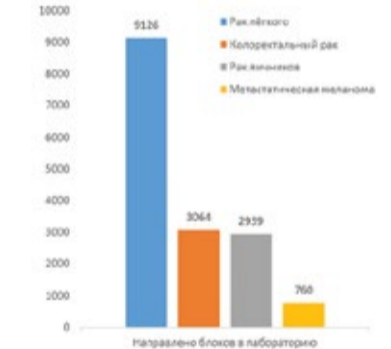


Рисунок 3. Развитие программы: отправка биоматериала (2017-2018).

ном или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Диагностика EGFR выполняется в 19 лабораториях. Правильная и своевременно определенная последовательность тестирования – залог успешного лечения пациента. Поэтому все образцы опухолевой ткани, в которых не выявлена мутация в гене EGFR у пациентов с раком легкого, направляются на дальнейшую диагностику на исследование транслокации ALK, мутации в гене ROS1 и в гене BRAF. В настоящее время лаборатории, выполняющие данный анализ, применяют несколько видов диагностики, среди них: иммуногистохимический метод, FISH-тестирование и обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция. Для определения мутации в гене EGFR в период с 2017 по 2018 год всего было

Таблица 1. Направлено биоматериала в лабораторию. Период с 01.01.2017 по 31.01.2018.

Нозология	Абс.	%
Всего	15889	100.00
Рак лёгкого	9126	57.44
Колоректальный рак	3064	19.28
Рак яичников	2939	18.50
Метастатическая меланома	760	4.78

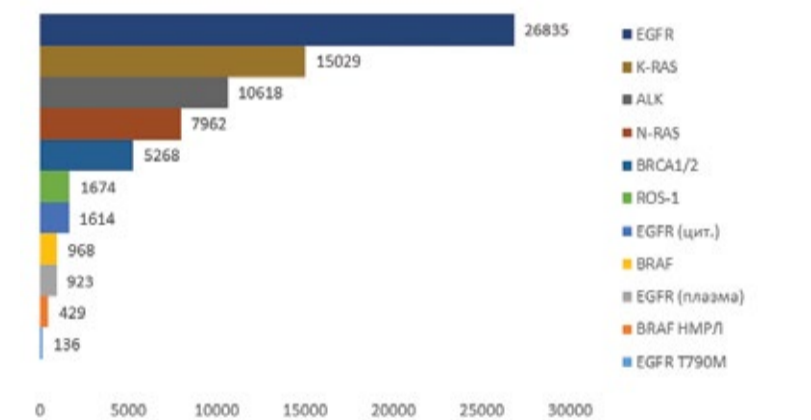


Рисунок 4. Количество выполненных тестов по мутациям (2012-2018). Данные представлены за период с 01.01.2012 по 31.01.2018 включительно. Период рассчитывается по дате внесения записи в БД ЛД.

направлено 8699 блоков. Наибольшее количество блоков направлено из Центрального федерального округа (ЦФО) – 36%. Наибольшее количество блоков направлено в ГУ МГОБ №62 (Москва) – 1940. Наибольшее количество блоков (36%) было направлено из Центрального и Сибирского федеральных округов (ФО). Абсолютное большинство (90%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Средняя продолжительность выполнения лабораториями молекулярно-генетического исследования EGFR составляет 7-10 дней, что соответствует условиям, необходимым для успешной реализации проекта. На цитологическое исследование в период с 2017 по 2018 год всего было направлено 529 образцов. Наибольшее количество образцов направлено из ЦФО – 62%, в ГУ МГОБ №62 (Москва) – 262. Надо отметить, что абсолютное большинство (92%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Среднее время выполнения теста – 10 дней. На исследование EGFR в плазме за период с 2017 по 2018 год всего было направлено 160 образцов. Среднее время выполнения теста составило 7 дней. Наибольшее количество образцов направлено из Приволжского ФО – 57%. Наибольшее количество образцов на-

Таблица 2. Развитие Программы: количество выполненных тестов (2012-2018).

Мутация	Кол-во
EGFR T790M	136
BRAF HMPЛ	429
EGFR (плазма)	923
BRAF MM	968
EGFR (цит.)	1614
ROS-1	1674
BRCA1/2	5268
N-RAS	7962
ALK	10618
K-RAS	15029
EGFR	26835

правлено в МдЛ РКОД (Казань) – 574. Абсолютное большинство (88%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Среднее время выполнения теста – 7 дней. Тестирования на наличие мутации T790M в гене EGFR проводятся не так давно, однако за период с октября 2017 по 2018 год было направлено 160 образцов. Среднее время выполнения теста составило 7 дней.

Продолжение на стр. 5



Рисунок 1. Количество зарегистрированных пациентов (2012-2018).

НОВОСТИ СИМПОЗИУМА ASCO GI 2018

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ И ИПИЛИМУМАБОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Согласно результатам исследования CheckMate-142, показатель однолетней общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), находившихся на терапии ниволумабом (Опдиво) и ипилимумабом (Ервой), составил 85%. Речь идет о пациентах с высокой микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability-high – MSI-H) или нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair deficient – dMMR), ранее получавших лечение. Данные были представлены на прошедшем недавно в Сан-Франциско симпозиуме (ASCO GI; Abstract 553). При медиане наблюдения 13,4 мес. медианы ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) не были достигнуты. Помимо этого, при более длительном наблюдении была подтверждена эффективность в группе монотерапии ниволумабом (Abstract 554).

Клиническое исследование CheckMate-142 представляет собой нерандомизированное исследование II фазы, целью которого была оценка терапии ниволумабом (в монорежиме или в комбинации с другим ингибитором иммунных

контрольных точек) у больных мКРР с MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания после предшествующей терапии. В общей сложности в исследовании было включено 119 больных, которые получали ниволумаб в монорежиме (3 мг/кг каждые 2 недели) или комбинацию ниволумаба (3 мг/кг) с ипилимумабом (1 мг/кг) каждые 3 недели 4 введения с последующей монотерапией ниволумабом (3 мг/кг) каждые 2 недели. На сегодняшний день CheckMate-142 является самым крупным исследованием, оценивающим эффективность терапии ингибиторов иммунных контрольных точек у больных мКРР с MSI-H или dMMR. На симпозиуме были представлены данные по монотерапии, а также по терапии двумя препаратами. Прямое сравнение между группами не проводилось. На основании предварительных результатов исследования CheckMate-142 FDA ускоренно одобрило ниволумаб в лечении больных мКРР с MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания во время/после проведения химиотерапии с включением фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана.

Профессором André были представлены данные по эффективности терапии в группе ниволумаба и ипилимумаба. Медиана наблюдения составила 13,4 мес. Частота объективного ответа (ЧОО) была 55% (полный ответ у 3,4% больных), частота контроля заболевания составила 80%. Уменьшение размера опухоли было зарегистрировано у 78% пациентов. Ответ не зависел от экспрессии PD-L1, статуса генов BRAF или KRAS, наличия синдрома Линча. Медиана времени до развития ответа составила 2,8 (1-14) мес. Медиана длительности ответа не была достигнута.

На момент среза данных у 94% больных, ответивших на лечение, ответ сохранялся. На момент предоставления результатов 63% пациента из данной когорты продолжали получать лечение. Показатели однолетней ВБП и ОВ составили 71% и 85% соответственно. Помимо этого было выявлено статистически и клинически значимое преимущество проводимой терапии в отношении качества жизни.

Комбинация ипилимумаба с ниволумабом не способствовала появлению новых нежелательных

явлений. В целом в сравнении с монотерапией профиль токсичности был схож (73% и 70% соответственно). Тем не менее при терапии двумя препаратами наблюдалось незначительное увеличение числа нежелательных явлений 3-4 степени (32% и 20% соответственно). Нежелательные явления, способствовавшие прекращению лечения, были зарегистрированы у 13% и 7% больных соответственно. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались диарея (22%), утомляемость (18%), кожный зуд (17%) и лихорадка (15%). Профессором Overman были представлены обновленные результаты в группе монотерапии ниволумабом, в которой находились 74 пациента. Из них 53 участника ранее получали химиотерапию с включением фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана. По результатам предварительного анализа, проведенного при медиане наблюдения 13 мес., ЧОО составила 32% (73% больных были живы в конце первого года). Согласно обновленным данным, представленным проф. Overman, при медиане наблюдения 21 мес. ЧОО составила 34% (у 9% больных был зарегистрирован полный ответ),

уровень контроля заболевания составил 62%. Медиана длительности ответа не была достигнута. На момент среза данных у 80% пациентов, ответивших на лечение, ответ сохранялся. У 64% участников он сохранялся в течение как минимум 1 года. Проф. Overman отметил, что с течением времени увеличилась частота полного ответа. Если к 13 мес. в группе монотерапии ниволумабом она составляла 3%, то к 21 мес. возростала до 9%. При проведении подгруппового анализа были получены аналогичные результаты. Медиана ВБП во всей когорте больных составила 6,6 мес. Медиана ОВ не была достигнута. Незначительная разница была выявлена при оценке показателя выживаемости на отметке 18 месяцев среди больных, получавших фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан (66%) и их не получавших (70%). Профиль безопасности проводимого лечения остался без выраженных изменений. Нежелательные явления 3-4 степени, среди которых чаще всего встречались увеличение липазы (8%), были зарегистрированы у 20% больных.

Источник: веб-сайт ASCO.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО РЕЖИМА ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИЮ ГЕНА BRAF

На прошедшем недавно в Сан-Франциско симпозиуме (ASCO GI 2018) были представлены обновленные результаты клинического исследования III фазы BEACON CRC. Его целью была оценка комбинации энкорафениба (ингибитор BRAF), биниметиниба (ингибитор MEK) и цетуксимаба (Эрбитукс, анти-EGFR) у больных метастатическим колоректальным раком, имеющих мутацию гена BRAF и прогрессирование заболевания после одной или двух линий предшествующей терапии. Результаты были представлены

проф. Van Cutsem и соавторами (abstract 627).

На момент проведения анализа медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных, имеющих мутацию BRAF V600E, составила 8 мес. Показатель частоты объективного ответа (ЧОО) в этой группе больных был 48% (у 3 участников был достигнут полный ответ). У 16 пациентов, получивших только 1 линию предшествующей терапии, ЧОО составила 62%. В целом профиль безопасности исследуемого режима был удовлетворительным. Два

пациента прекратили лечение в связи с развитием тех или иных нежелательных явлений. Из нежелательных явлений 3-4 степени, зарегистрированных как минимум у 10% больных, были утомляемость (4/30), инфекции мочевыделительной системы (3/30), увеличение уровня АСТ (3/30) и креатинкиназы (3/30).

В общей сложности в исследовании BEACON CRC приняли участие 30 больных, которые получали лечение энкорафенибом (300 мг ежедневно), биниметинибом (45 мг × 2 р/д) и цетуксимабом (со-

гласно инструкции). У 29 пациентов была выявлена мутация BRAF V600E. Высокий уровень микросателлитной нестабильности был выявлен у 1 пациента.

В рандомизированной части исследования BEACON CRC планируется сравнить энкорафениб в комбинации с цетуксимабом ± биниметинибом с цетуксимабом и терапией на основе иринотекана. Планируется рандомизировать в общей сложности 615 больных в соотношении 1:1 в группы энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба (1), энкорафениба и

цетуксимаба (2) и в группу контрольной терапии (химиотерапия на основе иринотекана и цетуксимаба). Основным критерием эффективности является показатель общей выживаемости. Помимо этого оцениваются ВБП, ЧОО, длительность ответа и качество жизни больных. Исследование планируется провести в более чем 250 клиниках Северной и Южной Америки, Европы и Азии. Предполагается, что набор в него будет завершен в 2018 году.

Источник: веб-сайт ASCO.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ КАБОЗАНТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ

Одним из исследований, представленных на прошедшем недавно в Сан-Франциско симпозиуме ASCO GI 2018, стали результаты исследования III фазы CELESTIAL, которое было проведено у больных распространенным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), ранее получавших лечение (Abstract 207).

По данным второго промежуточного анализа, в сравнении с плацебо терапия кабозантинибом (Cabometyx) во второй и третьей линиях способствовала статистиче-

ски значимому увеличению показателя общей выживаемости (ОВ) и клиническому улучшению ($p \leq 0,021$). Медиана ОВ составила 10,2 мес. в группе кабозантиниба и 8,0 мес. в группе плацебо (ОР=0,76; 95% ДИ 0,63-0,92; $p=0,0049$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была 5,2 мес. и 1,9 мес. соответственно (ОР=0,44; 95% ДИ 0,36-0,52; $p < 0,0001$). Частота объективного ответа (ЧОО) согласно критериям RECIST v1.1 составила 4% в группе кабозантиниба и 0,4% в группе пла-

цебо ($p=0,0086$). Контроль над заболеванием (частичный ответ или стабилизация) был достигнут у 64% и 33% больных соответственно. Медиана ОВ в группе больных, получавших в качестве предшествующей терапии сорафениб (70% участников), была 11,3 мес. в группе кабозантиниба и 7,2 мес. в группе плацебо (ОР=0,70; 95% ДИ 0,55-0,88). Медиана ВБП в этой подгруппе составила 5,5 мес. и 1,9 мес. соответственно (ОР=0,40; 95% ДИ 0,32-0,50).

Профиль безопасности проводимо-

го лечения соответствовал ранее известным данным. Из нежелательных явлений 3-4 степени, зарегистрированных у $\geq 10\%$ больных в группе кабозантиниба, были ладонно-подошвенная эритродизестезия (17% vs 0%), гипертонзия (16% vs 2%), увеличение АСТ (12% vs 7%), утомляемость (10% vs 4%) и диарея (10% vs 2%). Нежелательные явления 5 степени, обусловленные проводимым лечением, были зарегистрированы у 6 больных в группе исследуемого препарата (печеночная недостаточ-

ность, пищеводно-бронхиальный свищ, тромбоз портальной вены, желудочно-кишечное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии и гепаторенальный синдром) и у 1 пациента в контрольной группе (печеночная недостаточность). Около 16% участников в группе кабозантиниба и 3% пациентов в группе плацебо прекратили лечение в связи с развитием тех или иных нежелательных явлений.

Источник: веб-сайт ASCO.

СРАВНЕНИЕ ЛЕНВАТИНИБА С СОРАФЕНИБОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ

Показатель	Метод оценки	Ленватиниб (n=478)	Сорафениб (n=476)	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Медиана ВБП	Исследователь	7,4 мес.	3,7 мес.	0,66 (0,57-0,77)	<0,00001
	Независимый комитет	7,3 мес.	3,6 мес.	0,64 (0,55-0,75)	<0,00001
Медиана времени до прогрессирования	Исследователь	8,9 мес.	3,7 мес.	0,63 (0,53-0,73)	<0,00001
	Независимый комитет	7,4 мес.	3,7 мес.	0,60 (0,51-0,71)	<0,00001
ЧОО	Исследователь	24,1%	9,2%	3,13 (2,15-4,56)	<0,00001
	Независимый комитет	40,6%	12,4%	5,01 (3,59-7,01)	<0,00001
		18,8%	6,5%	3,34 (2,17-5,14)	<0,00001

Одной из работ, представленных на симпозиуме ASCO GI 2018, стали результаты исследования III фазы REFLECT, целью которого было сравнение ленватиниба мезилата (Ленвима) с сорафенибом (Нексавар) в первой линии терапии больных нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком (abstract 345). В презентации были представлены данные по выживаемости без про-

грессирования (ВБП), времени до прогрессирования и частоте объективного ответа (ЧОО). Оценка ответа на лечение была выполнена согласно критериям RECIST v1.1 (классическая система оценки размера опухоли) и модифицированной системе RECIST (mRECIST), которая учитывает зону некроза опухоли. Независимо от системы оценки в исследовании было вы-

явлено статистически значимое преимущество ленватиниба над сорафенибом. Результаты представлены в таблице. Из нежелательных явлений в группе ленватиниба чаще всего были зарегистрированы гипертензия, диарея, снижение аппетита, снижение веса и утомляемость.

Источник: веб-сайт ASCO.

РАМУЦИРУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Рамуцирумаб (Сугамза) в первой линии терапии больных метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода способствует увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не влияет на общую выживаемость (ОВ) пациентов. Такие результаты были получены в клиническом исследовании III фазы RAINFALL и представлены Fuchs и соавторами на прошедшем недавно в Сан-Франциско симпозиуме, посвященном опухолям желудочно-кишечного тракта (ASCO GI 2018). Основанием для проведения исследования послужили данные по эффективности рамуцирумаба во второй линии терапии больных метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода. Рамуцирумаб представляет собой моноклональное антитело, избирательно взаимодействующее с экстрацеллюлярным доменом VEGFR2. В клиническом исследовании REGARD терапия рамуцирумабом во второй линии способствовала увеличению ОВ больных метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода. Медиана ОВ в группе рамуцирумаба составила 5,2 мес., в группе поддерживающей терапии – 3,8 мес. (OR=0,776; p=0,047). В клиническом исследовании III фазы RAINBOW, проведенном у больных, ранее получавших лечение, комбинация

рамуцирумаба и паклитаксела способствовала значительному увеличению ОВ. Сравнение было выполнено с комбинацией плацебо и паклитаксела. Исследователи сделали вывод о том, что рамуцирумаб потенциально может быть новым стандартом второй линии терапии больных распространенным раком желудка. На основании положительных результатов, полученных во второй линии, было решено оценить эффективность препарата в первой линии терапии. В исследовании RAINFALL приняли участие 645 больных (>60% европейцы), которые были рандомизированы на 2 группы. Одна из них получала рамуцирумаб (8 мг/кг 1 и 8 дни) и капецитабин/цисплатин, а вторая – плацебо и капецитабин/цисплатин. Основным критерием эффективности была ВБП, оцененная у первых 508 больных. Помимо этого оценивалась ОВ. Рамуцирумаб способствовал статистически достоверному увеличению медианы ВБП (OR=0,75; p=0,011). Тем не менее, в цифровом соотношении медиана ВБП составила 5,72 мес. в группе рамуцирумаба и 5,39 мес. в группе плацебо (разница составила 0,3 мес. или всего лишь 9 дней). Терапия рамуцирумабом не способствовала значительному увеличению ОВ. Медиана ОВ составила 11,17 мес. и 10,74 мес. соответственно (OR=0,96; p=0,68).

Частота объективного ответа составила 41% и 36% соответственно (p=0,017). Длительность лечения (19 недель) была сопоставима между группами. Дополнительно исследователями было изучено влияние последующей терапии на показатель ОВ, оцененный с момента рандомизации. У больных, изначально получавших рамуцирумаб и продолжавших получать его после прогрессирования заболевания, медиана ОВ составила 16,2 мес., тогда как у пациентов, прекративших получать его после прогрессирования, – 13,2 мес. Медиана ОВ больных, получавших в первой линии плацебо и после прогрессирования – рамуцирумаб, составила 14,9 мес. В группе участников, находившихся на терапии рамуцирумабом, чаще всего были зарегистрированы перфорация желудочно-кишечного тракта и протеинурия. Исследователи сделали вывод о том, что полученные результаты не свидетельствуют об эффективности назначения рамуцирумаба в первой линии терапии больных метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода. В настоящее время лечение рамуцирумабом как в монорежиме, так и в комбинации с паклитакселом одобрено во второй линии терапии данной группы больных.

Источник: веб-сайт ASCO.

Начало статьи «RUSSCO провело очередное рабочее совещание ...» на стр. 1

За все время работы Программы выполнено более 10 000 исследований на наличие ALK-транслокаций. За период с 2017 по 2018 год всего было направлено 840 образцов. Наибольшее количество образцов направлено из ЦФО. Абсолютное большинство (88%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Среднее время выполнения теста 26 дней. На диагностику мутации в гене ROS1 за период с 2017 по 2018 год всего было направлено 3 328 образцов. Лидером является ЦФО – 47%. Абсолютное большинство (87%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Среднее время выполнения теста – 17 дней. Тестирование выполняется тремя методами диагностики – ПЦР, FISH и ИГХ.



Рисунок 5. Методы выявления мутации ROS-1.

На BRAF диагностику при НМРЛ с момента старта проекта – с ноября 2017 года – всего было направлено 438 образцов. Наибольшее количество образцов направлено из ЦФО – 60%. Абсолютное большинство (88%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Тестирование выполняется всем пациентам с отрицательным результатом EGFR. Среднее время выполнения теста – 17 дней.

С целью диагностики колоректального рака в рамках Программы наши специалисты выполняют диагностику мутаций в гене RAS. Такое тестирование выполняется в лабораториях Москвы, Казани, Новосибирска, Санкт-Петербурга, Самары, Иркутска, Владивостока и др. За все время существования Программы выполнено более 20 тысяч тестирований, из них за период с 01.01.2017 по 31.01.2018 был выполнено 3064 анализа. Наибольшее количество образцов направлено из ЦФО – 37%. Абсолютное большинство (83%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Среднее время выполнения тестирования в гене KRAS – 11 дней. Среднее время выполнения тестирования в гене NRAS – 12 дней. Благодаря включению в Программу тестирования BRAF при метастатической меланоме появилась возможность применить молекулярно-направленную терапию, в связи с чем потребность в тестировании стала более востребована. Тестирование проводится в лабораториях Москвы и Санкт-Петербурга, Новосибирска, Владивостока и Ростова-На-Дону. За период с 2017 по 2018 год всего было направлено 760 образцов. Наибольшее количество образцов направлено из ЦФО – 33%. Наибольшее количество образцов направлено в ГУ МГОБ №62, Москва (548) и НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, СПб. (308). Абсолютное большинство (66%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Средняя продолжительность выполнения лабораториями молеку-

лярно-генетического исследования BRAF составляет 7 дней. Еще одним успешным проектом Программы молекулярно-генетической диагностики является диагностика на наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком яичников. Тестирование BRCA дает онкологу возможность оценить прогноз заболевания и эффективность различных режимов лекарственной терапии, а также есть вероятность выявить злокачественные новообразования (ассоциированных с BRCA статусом) у родственников пациента. На данный момент данное тестирование выполняется в 18 лабораториях в следующих городах: Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Казань, Иркутск, Томск, Краснодар, Ростов-На-Дону, Челябинск, Уфа, Самара, Хабаровск, Омск, Красноярск, Нижний Новгород. Всего за период с 2017 по 2018 год было направлено 2 939 образцов. Наибольшее кол-во образцов направлено из ЦФО – 33%. Наибольшее кол-во образцов направлено в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, СПб. (567) и ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва (544). Абсолютное большинство (71%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Средняя продолжительность выполнения лабораториями тестирования составляет 12 дней. В рамках Программы тестирование выполняется двумя методами – ПЦР и секвенирование по Сенгеру.



Рисунок 6. BRCA: методы выполнения анализов (2017-2018).

В конце 2017 года мы запустили сайт CANCERGENOME.RU на новой платформе. Сайт стал более современным и содержит всю самую актуальную информацию о Программе. Рабочее совещание было насыщено докладами научных руководителей Программы. Доклад Имянитова Евгения Наумовича, руководителя отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», под названием «Перспективные тесты молекулярно-генетической диагностики» произвел впечатление на аудиторию наличием сведений о современных технологиях в молекулярной биологии и подробным отчетом о перспективных научных исследованиях. Демидова Ирина Анатольевна, заведующая лабораторией молекулярной биологии ГУ МГОБ №62, поделилась первыми статистическими данными по BRAF-тестированию у больных НМРЛ. О новом хот-споте в BRCA2 доложил руководитель лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук Филипенко Максим Леонидович. За помощь в подготовке статьи Общество выражает благодарность НПО «Здоровое будущее» и техническому партнеру Программы АО «Астон Консалтинг».

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕНСИВНОЙ И ПРОЛОНГИРОВАННОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПИЩЕВОДА

В сравнении со стандартным режимом химиотерапии цисплатином/5-фторурацилом проведение неоадъювантной химиотерапии с включением эпирубицина, цисплатина и капецитабина не способствует увеличению выживаемости больных аденокарциномой пищевода. Такие результаты были получены в клиническом исследовании III фазы UK MRC OE05, проведенном в Великобритании, и опубликованы Alderson и соавторами в журнале *The Lancet Oncology*. В проведенном ими открытом исследовании приняли участие 897

больных аденокарциномой пищевода (стадии cT1N1, cT2N1, cT3N0/N1 или cT4N0/N1). В течение января 2005 г. – октября 2011 г. участники были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=451) получила 2 курса неоадъювантной химиотерапии по схеме CF (цисплатин 80 мг/м² в/в в 1 день и 5-фторурацил 1 г/м² per os 1-14 дни; каждые 3 недели), а вторая (n=446) – 4 курса неоадъювантной химиотерапии по схеме ECX (эпирубицин 50 мг/м² в/в в 1 день, цисплатин 60 мг/м² в/в в 1 день; каждые 3 недели, и капецитабин 1250 мг/м² ежеднев-

но). После окончания химиотерапии выполнялось хирургическое вмешательство. При рандомизации учитывались клинический центр и стадия заболевания. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). Медиана наблюдения составила 6,4 года. Медиана ОВ составила 23,4 мес. в группе CF и 26,1 мес. в группе ECX (ОР=0,90; p=0,19). Показатель 3-летней ОВ был 39% и 42% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости составила 11,6 мес. и 14,4 мес. соответственно

(ОР=0,86; p=0,051). Профиль безопасности проводимого лечения соответствовал ранее известным данным. Среди нежелательных явлений 3-4 степени чаще всего встречались нейтропения (17% в группе CF и 23% в группе ECX; p=0,023). Среди других проявлений токсичности 3-4 степени были зарегистрированы диарея (1% и 8% соответственно; p<0,0001) и стоматит (6% и 2%, p=0,0018). Серьезные нежелательные явления были выявлены у 16% и 24% больных соответственно (p=0,003). Послеоперационные осложнения

были зарегистрированы у 56% и 62% участников (p=0,089). В группе ECX 1 пациент умер от сепсиса. Качество жизни не отличалось между сравниваемыми группами. На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что в сравнении с 2 курсами неоадъювантной химиотерапии по схеме CF проведение 4 курсов по схеме ECX не способствует увеличению выживаемости и не может являться стандартом лечения данной группы больных.

Источник: веб-сайт ASCO.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЦЕТУКСИМАБОМ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

Комбинация цетуксимаба (Эрбитукс) с паклитакселом/цисплатином и лучевой терапией не способствует увеличению выживаемости тех больных раком пищевода, кому не было выполнено хирургическое вмешательство. Такие результаты были получены в клиническом исследовании 3 фазы NRG Oncology RTOG 0436 и представлены Suntharalingam и соавторами в журнале *JAMA Oncology*.

В проведенном ими исследовании приняли участие 328 больных, которые с июня 2008 г. по февраль 2013 г. были рандомизированы на 2 группы. Одна из них (n=159) получала еженедельную терапию цисплатином (50 мг/м²), паклитакселом (25 мг/м²), ежедневную лучевую терапию (РОД 1,8 Гр; СОД 50,4 Гр) и цетуксимаб (400 мг/м² 1 день с последующим назначением в дозе 250 мг/м² еженедель-

но), а вторая (n=169) – аналогичные режимы химиолучевой терапии без цетуксимаба. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). Подавляющее большинство (80%) участников исследования имели T3 или T4; у 66% больных был N1. Медиана наблюдения составила 18,6 мес. Показатель 2-летней ОВ составил 45% в группе цетуксимаба и 44%

в контрольной группе; 3-летней ОВ – 34% и 38% соответственно (ОР=0,90; p=0,47). Полный клинический ответ был зарегистрирован у 56% и 58% больных соответственно. При проведении подгруппового анализа в зависимости от гистологии опухоли (аденокарцинома или плоскоклеточный рак) разницы выявлено не было. Частота нежелательных явлений 3 степени составила 46% в группе

цетуксимаба и 50% в контрольной группе, 4 степени – 23% и 17% соответственно, 5 степени – 4% и 1% соответственно. Гематологическая токсичность ≥3 степени была выявлена у 45% и 44% участников соответственно; гастроинтестинальная токсичность ≥3 степени – у 44% и 36% участников соответственно.

Источник: веб-сайт ASCO.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ОЛАПАРИБОМ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОПРЕПАРАТАМИ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА (результаты клинического исследования III фазы GOLD)

Комбинация олапариба (Линпарза) с паклитакселом не способствует значительному увеличению общей выживаемости (ОВ) больных, получавших ранее лечение по поводу распространенного рака желудка. Сделанный вывод касался в том числе больных, не имеющих мутации гена АТМ («мутации атаксии-телеангиэктазии»). Такие результаты были представлены в

клиническом исследовании III фазы GOLD и опубликованы Bang и соавторами в журнале *The Lancet Oncology*. В проведенном ими двойном слепом исследовании приняли участие 525 больных, проходивших лечение в 58 клиниках Китая, Японии, Южной Кореи и Тайваня. С сентября 2013 г. по март 2016 г. все участники были рандомизированы на 2 группы, одна из

которых (n=263) получала олапариб (100 мг per os × 2 р/д) и паклитаксел (80 мг/м² в/в), а вторая (n=262) – плацебо и паклитаксел. В общей сложности у 94 больных опухоли были АТМ-негативными (48 в группе исследуемой терапии и 46 в контрольной группе). Основным критерием эффективности был показатель ОВ среди всех больных, а также среди АТМ-негативных пациентов. Набор в исследование был завершен.

Среди всех больных медиана наблюдения составила 11,1 мес. в группе олапариба и 9,9 мес. в контрольной группе. Среди АТМ-негативных боль-

ных медиана наблюдения была 12,6 мес. и 15,4 мес. соответственно. Медиана ОВ составила 8,8 мес. в группе исследуемой терапии и 6,9 мес. в контрольной группе (среди всех больных; ОР=0,79; p=0,026). Аналогичные показатели при оценке медианы ОВ среди АТМ-негативных больных составили 12 мес. и 10 мес. соответственно (ОР=0,73; p=0,25).

Из нежелательных явлений ≥3 степени в группе олапариба чаще всего встречались нейтропения (30% vs 23% в контрольной группе) и лейкопения (16% vs 10%). Серьезные нежелательные явления были выявлены у 35% и

25% участников соответственно. Летальный исход, обусловленный проводимым лечением, был зарегистрирован у 1 пациента в группе олапариба (гепатотоксичность) и 1 больного в контрольной группе (сердечная недостаточность).

Источник: Bang Y-L, Xu R-H, Chin K, et al. *Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*; published online 02 November 2017.

МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС ГЕНОВ RAS МОЖЕТ РАЗЛИЧАТЬСЯ МЕЖДУ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ И МЕТАСТАЗАМИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Целью исследования, опубликованного в журнале "Злокачественные опухоли", стало изучение факторов, ассоциированных с дискордантностью мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки.

Исследователями был проведен анализ ДНК методом плавления с TaqMan зондами с последующим секвенированием по Sanger для выявления мутаций в горячих точках 2 и 3 экзона гена KRAS, 2 и 3 экзона гена NRAS, 15 экзона гена BRAF и 9 и 20 экзона гена PIK3CA в 148 образцах опухоли 65 пациентов (65 первичных опухолей и 83 метастаза).

Мутации в генах KRAS, NRAS, PIK3CA и BRAF в первичной опухоли выявлены у 43,1%, 3,1%, 13,8% и 3,1% соответственно. Различия в мутационном статусе генов между первичной опухолью и метастазами выявлены у 29,2% пациентов: 16,9% – в гене KRAS, 3% – в NRAS, 12,3% – в PIK3CA и 3% – в BRAF. Дискордантность по мутационному статусу генов отмечена при локализации метастазов в головном мозге (p=0,02) и по брюшине (p=0,02). С увеличением времени между удалением первичной опухоли и метастазов увеличивалась и частота случаев расхождения по мутационному статусу генов. Связи дискордантности с другими клиническими и морфологическими факторами установить не удалось.

Авторы сделали вывод, что изменения мутационного статуса генов, особенно при длительном течении болезни, ставит вопрос о необходимости выполнения повторных биопсий при прогрессировании заболевания с целью определения мутационного статуса опухоли, которую мы в данный момент лечим.

Источник: Федянин М.Ю. с соавт. *Злокачественные опухоли*. 2017;(2):6-13.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АВЕЛУМАБОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ

(обновленные результаты клинического исследования III фазы JAVELIN Gastric 300)

28 ноября 2017 г. фармацевтические компании Merck KGaA и Pfizer официально объявили о том, что клиническое исследование III фазы JAVELIN Gastric 300 не достигло своей первичной конечной точки.

Данное исследование представляет собой многоцентровое международное рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы, в котором авелумаб (Bavencio) + сопроводительная терапия сравнивались с химиотерапией, выбранной на усмотрение исследователя (паклитаксел или иринотекан в монорежиме), + сопроводительной терапией. В анализе приняли участие 371 боль-

ной из 147 клиник Азии, Австралии, Европы, Северной и Южной Америки. Лечение проводилось в третьей линии терапии у больных нерезектабельной, рецидивирующей или метастатической аденокарциномой желудка или пищевода-желудочно-го перехода. У всех участников после получения 2-х линий предшествующей терапии было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Уровень экспрессии PD-L1 не имел значения. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости. Результаты исследования JAVELIN Gastric 300 не окажут влияние на существующие одобре-

ния авелумаба. Программа по изучению авелумаба у больных раком желудка также включает JAVELIN Gastric 100 – многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы. Его целью является оценка авелумаба в первой линии поддерживающей терапии после проведения индукционной терапии у больных нерезектабельным местно-распространенным или метастатическим раком желудка или пищевода-желудочно-го перехода. Данное исследование планируется продолжить.

Источник: веб-сайт ASCO.

ДОБАВЛЕНИЕ КАРБОПЛАТИНА К ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ УВЕЛИЧИВАЕТ ЧАСТОТУ ПОЛНЫХ РЕГРЕССИЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ



Тюляндин Сергей Алексеевич
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Больные операбельным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом демонстрируют наихудшие отдаленные результаты за счет высокого метастатического потенциала опухоли и ограниченно-го арсенала системного воздействия для элиминации микрометастазов [1]. Только проведение химиотерапии на предоперационном этапе или адъювантно способно улучшить прогноз этих больных. Проведенные исследования показали, что больные с полной морфологической регрессией после предоперационной химиотерапии имеют высокий шанс выздоровления в сравнении с больными, не достигшими полной регрессии. Поэтому актуальной представляется задача разработки эффективных режимов предоперационной химиотерапии, способной индуцировать полную морфологическую регрессию у большинства больных с тройным негативным фенотипом. Ранее было показано, что для этих больных обязательным для включения в схемы химиотерапии являются антрациклины и таксаны. Наиболее часто используется последовательное назначение 4 курсов доксорубина и циклофосфана (АС) и 12 еженедельных введений паклитаксела. Было сделано предположение, что кроме паклитаксела и антрациклинов опухоли с тройным негативным фенотипом могут быть чувствительны и к другим ДНК-повреждающим препаратам, например, производным платины. В двух рандомизированных исследованиях II фазы было показано, что добавление карбоплатина к паклитакселу способно увеличить частоту полных морфологических регрессий [2,3]. Несмотря на полученные результаты, добавление производных платины к режимам предоперационной химиотерапии не получило большого распространения. Клеточные энзимы PARP участвуют в распознавании и репарации одностранных разрывов ДНК вследствие воздействия препаратов платины. Назначение PARP-ингибиторов, блокирующих процесс репарации одностранных разрывов, приводит к многочисленным нарушениям структуры ДНК с образованием потенциально смертельных для клетки двухнитевых разрывов

ДНК [4]. Теоретически это должно приводить к потенцированию противоопухолевого эффекта платины. Кроме того, у большинства больных тройным негативным фенотипом обнаруживается нарушение гомологичной репарации ДНК вследствие мутации генов BRCA1/2, других генов, участвующих в восстановлении двухнитевых разрывов ДНК (гены CHEK2, PALB, RAD51 и другие), или метилирования промоторов вышеперечисленных генов. Это делает перспективным назначение этим больным PARP-ингибиторов совместно с производными платины. В исследовании I-SPY 2 изучалась эффективность различных добавлений новых препаратов к стандартной комбинации 12 недель паклитаксела и 4 курсов АС в качестве предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом [5]. Добавление PARP-ингибитора велипариба и карбоплатина к введению паклитаксела в течение 12 недель увеличило частоту полных морфологических регрессий по сравнению со стандартной комбинацией с 26% до 51%. Это послужило основанием для проведения рандомизированного исследования BrighTNess, в котором изучалась целесообразность добавления PARP-ингибитора велипариба и карбоплатина к стандартной комбинации паклитаксела и АС при проведении предоперационной химиотерапии [6]. В исследование включались больные раком молочной железы с тройным негативным фенотипом, стадией II-III (T1N1-2 и T2-4N0-2). Для подтверждения наличия метастазов в подмышечных лимфоузлах требовалась пункционная биопсия с цитологическим или морфологическим исследованием. Всем больным определяли наличие мутации генов BRCA1/2. Рандомизация на три группы в соотношении 2:1:1 проводилась с учетом мутации генов BRCA1/2, наличия метастазов в подмышечных лимфоузлах и планируемого назначения АС каждые 2 или 3 недели. В первой группе больные на этапе еженедельного введения паклитаксела в дозе 80 мг/м² в течение 12 недель получали карбоплатин в дозе АUC×6 каждые 3 недели 4 введения и велипариб 50 мг внутрь 2 раза в день в течение 12 недель. Во второй группе к паклитакселу добавляли только карбоплатин в вышеуказанных дозах. Третья группа была контрольной и получала только паклитаксел. После окончания 12 недель все больные получали комбинацию АС (доксорубин 60 мг/м² и циклофосфан 600 мг/м²) каждые 2 или 3 недели 4 цикла. Оперативное лечение проводилось в интервале 2-8 недель после окончания предоперационной терапии. Основным критерием эффективности предоперационной терапии была частота полной морфологической регрессии опухоли в первичном очаге и региональных лимфоузлах. Дополнительными критериями эффективности были безрецидивная и общая выживаемости, частота вы-

полнения органосохранных операций у больных, которым изначально предполагалось выполнение мастэктомии, а также токсичность. В опубликованной в Lancet Oncology статье приводятся сведения о влиянии изученных комбинаций препаратов на частоту морфологически полных регрессий опухоли и токсичность терапии. В исследование было включено 634 больных: в группу паклитаксела, карбоплатина и велипариба – 316 больных, в группу паклитаксела и карбоплатина – 160, в группу паклитаксела – 158. Медиана возраста включенных больных составила 50 лет, 93 (15%) больных имели герминальную мутацию генов BRCA1/2, у 453 (72%) диагностирована T2 и у 268 (42%) имелись метастазы в подмышечные лимфоузлы. Всего у 309 (49%) больных из 634 включенных в исследование была достигнута морфологически подтвержденная полная регрессия опухоли. Частота полной морфологической регрессии составила: в группе паклитаксела, карбоплатина и велипариба – 53%, в группе паклитаксела и карбоплатина – 58% и в группе паклитаксела – 31%. Разница между группами с включением карбоплатина (1 и 2) и группой с включением паклитаксела (группа 3) была статистически достоверной. В то же время не отмечено различия между группами 1 и 2. Это означает, что увеличение частоты морфологически полных регрессий произошло за счет добавления к паклитакселу карбоплатина, а не велипариба. Частота достижения полных регрессий в зависимости от стратификационных факторов представлена в таблице 1. Всего 47 (51%) из 92 больных с наличием герминальной мутации BRCA1/2 достигли полной морфологической регрессии опухоли в сравнении с 48% (262 из 542 пациентов) с диким типом BRCA1/2. У больных с герминальной мутацией BRCA1/2 добавление велипариба лишь незначительно увеличивает частоту полных регрессий. При этом от добавления карбоплатина выигрывают в равной степени как больные с мутированным, так и с диким типом генов BRCA1/2. Ожидаемо эффективность предоперационной терапии была выше у больных с отсутствием поражения аксиллярных лимфоузлов. Сокращение интервалов между курсами АС с 3 до 2 недель не сказалось на результатах лечения. Досрочное прекращение лечения на этапе введения паклитаксела отмечено у 24% больных при добавлении карбоплатина и велипариба, при добавлении карбоплатина – у 12% пациенток и у 17% – при введении только паклитаксела. Основной причиной досрочного прекращения первого этапа и перехода к введению АС были токсичность и прогрессирование опухолевого процесса. Добавление к паклитакселу карбоплатина, а также карбоплатина и велипариба существенно увеличило частоту осложнений 3-4 степени,

Таблица 1. Результаты исследования BrighTNess [6].

	Паклитаксел + карбоплатин + велипариб	Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел
Число больных	316	160	158
pCR	53%	58%	31%
Мутация BRCA1/2:			
- есть	57%	50%	41%
- нет	53%	59%	29%
Метастазы в аксиллярные л/у:			
- NO	61%	62%	33%
- N1-2	44%	52%	29%
Введение АС:			
- каждые 2 нед.	56%	56%	31%
- каждые 3 нед.	50%	59%	31%
Досрочное прекращение терапии на этапе паклитаксела	24%	12%	17%
Частота побочных эффектов 3-4 ст.	71%	68%	15%

наблюдаемую на всем протяжении предоперационной терапии, – с 15% до 68-71%. Основными проявлениями токсичности были нейтропения, тромбоцитопения и анемия, а также фебрильная нейтропения, наблюдаемая чаще на этапе проведения АС. В связи с высокой частотой редукции дозы карбоплатина с АUC×6 до АUC×5 по причине гематологической токсичности авторы предлагают изначально использовать меньшую дозу для проведения предоперационной химиотерапии. Таким образом, проведенное рандомизированное исследование убедительно доказывает целесообразность добавления производных платины, в частности, карбоплатина, к стандартным комбинациям антрациклинов и паклитаксела при проведении предоперационной химиотерапии тройного негативного рака молочной железы. От добавления карбоплатина выигрывают все больные тройным негативным фенотипом независимо от наличия или отсутствия герминальной мутации в генах BRCA1/2. В то же время, добавление велипариба не привело к увеличению частоты морфологически подтвержденной полной регрессии опухоли. Добавление карбоплатина, кроме увеличения частоты полных регрессий, привело к существенно-му увеличению частоты гематологических осложнений 3-4 степени. При этом не отмечено ни одного смертельного случая по причине токсичности в этом исследовании. Продолжается наблюдение за больными для оценки безрецидивной и общей выживаемости, знания о которых важны для окончательных выводов о влиянии добавления производных платины на прогноз операбельных больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом. Но уже сегодня проведенное исследование подтвердило ранее полученные в ходе исследований II фазы

данные о том, что добавление производных платины позволяет существенно увеличить частоту полных морфологических регрессий опухоли при проведении предоперационной химиотерапии в этой популяции больных.

Литература

- Eiermann W, Bergh J, Cardoso F, et al. Triple negative breast cancer: proposals for a pragmatic definition and implications for patient management and trial design. *Breast* 2012; 21(1): 20-6.
- von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 747-56.
- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates instage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 13-21.
- Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA Jr, Piccart M. An update on PARP inhibitors – moving to the adjuvant setting. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12: 27-41.
- Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 23-34.
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018. Published online February 28, 2018.

ВЫИГРЫШ ОТ ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО ЦЕНА. ХИМИОТЕРАПЕВТА МОЖЕТ ОБИДЕТЬ КАЖДЫЙ... НО ТАК ЛИ ВСЕ ОДНОЗНАЧНО?



Жуков Николай Владимирович
Руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева», доктор медицинских наук, Москва

Если спросить любого организатора здравоохранения кто является основным «растратчиком» бюджета в онкологии – ответ, скорее всего, последует незамедлительно: разумеется, «химики». Ради 1 – 2 (реже 5 – 6, еще реже 15 – 20) месяцев прибавки в медиане выживаемости они тратят огромные деньги. И с каждым годом появляются все более и более новые препараты, которые стоят все больше и больше.

Во многом это справедливо. Появляются, стоят все больше и больше, усредненный выигрыш от их использования часто невелик и измеряется в месяцах продленной жизни (или нескольких процентах дополнительно излеченных в результате адъювантной терапии). Кроме того, лекарственное лечение проводится длительно, т.е. затраты являются регулярными. Но так ли все однозначно? А появляются ли новые методики у наших «смежников» - хирургов и лучевых терапевтов? Сколько они стоят? И каков размер выигрыша от их внедрения?

Времена, когда инструментом хирурга был многолезвийный скальпель, ножницы и шелк или кетгут, которым врач орудовал под мерное шумение аппарата РО-6, ушли в прошлое. Современный шовный материал, средства для наркоза, коагуляторы и мониторы, операционные с ламинарным потоком воздуха и столы-трансформеры, несомненно, делают хирургию более удобной для хирурга. Но при этом и более дорогой. Но делают ли они ее более эффективной? Безопасной? Есть ли доказательства того, что вложения в более дорогое оборудование и расходные материалы транслируются в улучшение основных результатов лечения больных – пусть даже незначительное, сопоставимое с прибавкой от новых препаратов?

Безусловно, мои познания в области хирургии не столь велики, чтобы с точностью оценивать детали и тонкости. Возможно, сшивающие аппараты и новый шовный материал, средства мониторинга за состоянием пациента в процессе операции, аргоновые коагуляторы и ламинарные потолки действительно кардинально изменили результаты операций и выживаемость больных за счет сокращения осложнений (хотя, доказательств этого в доступной мне литературе я не увидел, а 5-летняя выживаемость больных ранними стадиями «чисто хирургических» опухолей – рак поджелудочной железы, легкого, пищевода, почки не то чтобы драматически шагнула вперед за время революционного изменения материального и анестезиологического сопровождения хирургической активности). Но крупные «мазки» в отношении совершенствования хирургических технологий и их влияния на отдаленные результаты и осложнения все же видны даже невооруженным глазом химиотерапевта.

Робот-ассистированная хирургия – последнее достижение науки техники, широко входящее в практику хирургической онкологии.

Несмотря на то, что робот удивительно не из дешевых и стоимость аппарата переваливает за миллион долларов, это все же воспринимается как одноразовая трата на оборудование, которое в последующем будет приносить только радость и пользу в течение многих лет. Безусловно, 1 или даже 2 миллиона долларов, «размазанные» на 10 лет эксплуатации – на фоне суммарной стоимости современного противоопухолевого лечения это капля в море. Беда в том, что стоимость самого робота – лишь верхушка айсберга. Попавшее мне на глаза исследование из Канады – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK168896/> (к сожалению, относящееся к 2011 году) приводит таблицу расходов на 10 летнюю эксплуатацию робота при условии проведения 130 операций (простатэктомия, нефрэктомия, гистерэктомия и кардиальная хирургия) в год. За этот период к исходной стоимости робота в 2,6 миллиона канадских долларов (при курсе 0,78 за USD это около 2 миллионов долларов американских) добавляется еще 5,2 миллиона канадских долларов за счет затрат на расходные материалы (напомню, из расчета 130 операций в год), обслуживание робота и обучение хирургов.

Таким образом, суммарные затраты составляют уже 7,8 миллиона канадских долларов. Что составляет 6,1 миллиона американских долларов или 354 миллиона рублей (при курсе 58 рублей за «американца»). Но даже это не представляется чем-то заоблачным – ведь в год получается «всего» 35 миллионов дополнительных рублей, т.е. одна операция обходится всего в 300 тысяч «ассоциированных» именно с роботом (т.е. без учета сопутствующих расходов, аналогичных

другим видам хирургии). Да и «конкурирующие» виды хирургии (лапароскопическая или открытая) тоже не бесплатны – нитки, иглы, заточка ножниц и скальпелей и стерилизация лапароскопов и торакокопов. Так что в целом один больной, прооперированный при помощи робот-ассистированной техники, обходится в какие-то дополнительные 150 – 200 тысяч. Но, с другой стороны, это тоже не так мало. За эти деньги сейчас можно было бы почти год лечить больную диссеминированную или ранним HER2+раком молочной железы биоаналогом трастузумаба, обеспечив ей те самые пресловутые дополнительные 8 месяцев медианной выживаемости или 5% выживаемости 5-летней (излечения), соответственно. Что же мы получаем взамен этого, если решим использовать робот-ассистированную, вместо лапароскопической или открытой хирургии? Насколько перекроет выгода от направления дополнительных средств на инновационную хирургию малоэффективное по всеобщему убеждению расходование денег на новые лекарства?

Увы, ответ оказывается обескураживающим. От подобного перенаправления мы (точнее больные), скорее всего, не то, что не выиграем, а проиграем. Итак, 150 – 200 тысяч, вложенных в трастузумаб подарят «усредненной» больной диссеминированной РМЖ около 8 месяцев жизни, а 5 из 100 пролеченных больных ранним РМЖ – дополнительный шанс на полное выздоровление.

Эти же деньги, вложенные в робота, не дадут с точки зрения основных критериев эффективности – выживаемости и осложнений вообще ничего (или дадут настолько мало, что даже в больших исследованиях этого выигрыша не усмотреть). Пионерами робот-ассистированной хирургии в онкологии были онкоурологи. Им и слово.

Увы, несмотря на то, что методика существует уже весьма давно (первая подобная операция была выполнена в 2001 году [Pasticier G, Rietbergen JB, Guillonneau B, Fromont G, Menon M, Vallancien G. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. Eur Urol. 2001;40(1):70–74.]) данных о хоть каком-то преимуществе в отношении общей выживаемости, опухолю-специфичной выживаемости, безрецидивной выживаемости и т.д. от ее использования нам найти не удалось. Более того, идущие исследования и не ставят подобной задачи, обычно ограничиваясь временным горизонтом в несколько месяцев для оценки частоты осложнений. Что уже само собой наводит на мысль, что эти различия вряд ли есть даже по мнению самих организаторов исследований, да и компаний, выпускающих оборудование. Единственный критерий, хоть как-то связанный с эффективностью – «чистота» краев резекции оказался сопоставим между открытыми и робот-ассистирован-

ными операциями в рамках рандомизированного исследования III фазы [Yaxley J. W. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study //The Lancet. – 2016. – Т. 388. – №. 10049. – С. 1057-1066.].

Так может быть эти дополнительные 150 – 200 тысяч спасут пациента от тяжелых осложнений простатэктомии – недержание мочи, стриктур, несостоятельности анастомозов, инфекций и, разумеется, импотенции? Увы, как по данным отдельных исследований (рандомизированных или наблюдательных), так и по данным недавно проведенного «кохрановского» мета-анализа [Ilic D. et al. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review //BJU international. – 2017.] – существенных различий выявить не удалось. Нет, может быть они и есть, может быть все зависит от мастерства хирургов, объема хирургической активности и т.д., но выявить их не удалось (в отличие от хоть и малого, но все же доказанного выигрыша в выживаемости от использования противоопухолевых препаратов). Несколькими, но крайне незначительно уменьшилась выраженность послеоперационной боли (но, если честно, то каждый из нас назовет как минимум один эффективный обезболивающий препарат стоимостью менее 150 тысяч рублей на больного). Единственное, что удалось показать однозначно – снижение потребности в трансфузиях на 75% (RR 0.24, 95% ДИ: 0.12-0.46) и длительности пребывания в стационаре примерно на 1,5 дня (-1.72, 95% ДИ: -2.19 to -1.25). Однако, с учетом частоты трансфузий в контрольной группе – 8,6%, снижение в абсолютном масштабе представляет 68 предотвращенных трансфузий на 1000 робот-ассистированных операций. Т.е. примерно столько, сколько предполагали делать наши канадские коллеги за 10 лет (исходя из 130 операций в год), затратив на это 6,1 миллиона американских долларов или 354 миллиона рублей. Таким образом, каждая предотвращенная трансфузия (как единственный доказанный выигрыш от использования ультрасовременной хирургической техники) обойдется бюджету в 5 миллионов рублей... Плюс минус 2 – 3 миллиона с учетом ранее описанных допущений (открытая операция тоже стоит денег и т.д.). Согласитесь, что даже 2 миллиона (и даже один миллион)

за предотвращенную трансфузию – дорогогато и могло бы быть потрачено с большим и, самое главное, доказанным эффектом (см. выше о трастузумабе, но не только о нем – даже эрлотиниб, хоть на 4 дня, но доказано увеличил выживаемость больных раком поджелудочной железы [Kelley RK, Ko AN. Erlotinib in the treatment of advanced pancreatic cancer. Biologics: Targets & Therapy. 2008;2(1):83-95.], но его использование большинством экспертов признано нецелесообразным, а робот-ассистированная хирургия признана «прорывом» и продолжает широко использоваться). Снижения же длительности пребывания больных в стационаре в РФ можно добиться гораздо дешевле (точнее, вообще без затрат, только если на бумагу для написания приказа) и в несопоставимо больших масштабах, если просто разрешить амбулаторное назначение дорогостоящих противоопухолевых препаратов (которые сейчас вынуждены назначать «на койке»).

И касается это не только хирургии. Аналогичный вопрос и к лучевой терапии. Идет гонка лучевых вооружений – IMRT, IGRT, SDRT, RapidArc, Helical Tomo HDTM, гамма-нож, кибер-нож, протонная терапия, нейтронная терапия. Мало того, что «одноразовая» стоимость закупки современных установок и программного обеспечения к ним значимо выше, чем оборудования для менее «совершенных» методик 10 – 20 летней давности. Обслуживание и эксплуатация (включая расчеты, фиксирующие приспособления и т.д.) подобного оборудования также, скорее всего, требует регулярных и возрастающих вложений. А есть ли доказанное преимущество новых или, хотя-бы в отношении тяжелых осложнений? Увы, за исключением отдельных областей (опухоли ЦНС у детей, радиохимиотерапия при метастазах в головной мозг и у больных ранним НМРЛ) их тоже не очень видно на горизонте.

Да и диагностика не отстает. КТ с 64 срезами, 128 срезов, 256... А оно нужно в онкологии? Нужна ли ПЭТ/КТ при диссеминированном раке молочной железы или при раке простаты? Зачем я это написал? В надежде на инициацию размышлений у людей, принимающих решения. Или в надежде на инициацию спора с последующими размышлениями у людей, принимающих решения. Надеюсь, что они тоже читают эти страницы. Ибо наболело.

Газета
 Российского общества
 клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
 Выпуск 5. 2018 – тираж
 3000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
 необходимо получить
 разрешение редакции.