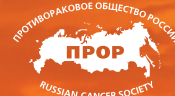


23–24 ОКТЯБРЯ 2020, МОСКВА



ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)
- Противораковое общество России (Москва)
- Центрально-Европейская Кооперативная Группа по Онкологии (Вена)

ЦЕНТРАЛЬНО- И ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГИИ (ЦВЕШО)

Уважаемые коллеги!

Поотивораковое общество России и Центрально- и Восточно-Европейская Школа онкологии (ЦВЕШО) приглашают Вас принять участие в международных образовательных курсах, которые будут проходить в Москве **23-24 октября 2020 года.**

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

РАК ПИЩЕВОДА И РАК ЖЕЛУДКА – ЗАЛ №1

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ – ЗАЛ №2

РАК ЛЕГКОГО – ЗАЛ №3

- Эпидемиология и профилактика
- Хирургическое лечение
- Таргетная терапия
- Радиационная терапия
- Иммунотерапия

ПРЕДСЕДАТЕЛИ: *Иван Стилиди* (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва), *Давид Заридзе* (Противораковое общество России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва), *Кристоф Зелински* (Центрально-Европейская Кооперативная Группа по онкологии, Вена)

Регистрация, условия участия, а также предварительная программа доступны на официальном сайте мероприятия – <http://ceeso.pror.ru>

НАУЧНАЯ КООРДИНАЦИЯ ПРОЕКТА



Противораковое общество России
E-mail: info@pror.ru | Сайт: www.pror.ru
Тел.: +7 (495) 324-18-24
Юр. адрес: Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24
Президент Противоракового общества России –
Заридзе Давид Георгиевич

Мукерия Ануш Феликсовна
Тел.: +7 (916) 671-19-18 | E-mail: amukeria@mail.ru

Шаньгина Оксана Валентиновна
Тел.: +7 (915) 309-01-56 | E-mail: oshangina@mail.ru



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 3 | № 1-2 2020

Издается Противораковым обществом России



EDITORIAL BOARD AND STAFF

EDITOR

Ted Gansler, MD, MBA, MPH
American Cancer Society

ASSOCIATE EDITORS

Durado Brooks, MD, MPH
American Cancer Society

Keith A. Delman, MD, FACS
Winship Cancer Institute
of Emory University

Senior Director, Journals and Books Publishing

Esmeralda Galán Buchanan
American Cancer Society

Managing Editor

Jin Hee Kim
American Cancer Society

Publisher

Shawn Morton
Wiley

Senior Production Editor

Rich Nagurka
Wiley

Director of Media Relations

David Sampson
American Cancer Society

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Walter J. Curran, Jr., MD
Winship Cancer Institute of Emory University

Gini Fleming, MD
University of Chicago Medicine

Susan Gapstur, MPH, PhD
American Cancer Society

Frederick L. Greene, MD
Levine Cancer Institute

Ahmedin Jemal, DVM, PhD
American Cancer Society

Cathy Meade, PhD, RN, FAAN
Moffitt Cancer Center

Kevin Oeffinger, MD
Duke University School of Medicine

William K. Oh, MD
Mount Sinai School of Medicine

Nancy D. Perrier, MD, FACS
UT MD Anderson Cancer Center

William Phelps, PhD
American Cancer Society

Charles R. Thomas, Jr., MD
Oregon Health and Science University

Andrew J. Vickers, PhD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

EDITORIAL ADVISOR CHINESE EDITION

Zhiyuan Zheng, PhD
American Cancer Society

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Г. Заридзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.Ф. Мукерия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.В. Артамонова
К.И. Жордания
З.Г. Кадагидзе
Л.И. Короленкова
О.А. Кравец
Н.Е. Кушлинский
Е.А. Османов
Е.Б. Прохорчук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.В. Беляев
М.Б. Долгушин
Е.Н. Имянитов
А.Д. Каприн
П.В. Кононец
В.Б. Матвеев
А.А. Мещеряков
В.Г. Поляков
И.С. Стилиди
Н.В. Чердынцева
Е.Л. Чойнзонов

Перевод

Е.В. Кокарева

Предпечатная подготовка

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Журнал находится в свободном доступе на сайте Противоракового общества России: www.PROR.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Т. 3 | № 1–2 2020

- 3 **Токсические эффекты противоопухолевой иммунотерапии. Обзор**
Люси Бойс Кеннеди, MD; Эйприл С. Салама, MD
- 24 **Брахитерапия: обзор для клиницистов**
Сайрус Чаргари, MD, PhD; Эрик Дейч, MD, PhD; Пьер Бланшар, MD, PhD; Себастиан Гой, MD, PhD; Элен Мартелли, MD, PhD; Флоран Герен, MD, PhD; Изабель Дюма, PhD; Альберто Босси, MD; Филипп Морис, MD, PhD; Акила Н. Вишванатан, MD, MPH; Кристин Хайе-Медер, MD
- 43 **Обзор исследований с дизайном basket и umbrella в прецизионной онкологии**
Джей Дж.Х. Парк, MSc; Грейс Сю, MSc; Элли Дж. Сайден, MD; Кристиан Торлунд, PhD; Эдвард Дж. Миллз, FRCP (Edin)
- 57 **Физические упражнения – лекарство для онкологических больных: помощь клиницистов**
Кэтрин Г. Шмитц, PhD, MD; Анна М. Кэмпбелл, PhD; Мартин М. Стуивер, PT, PhD; Бернадин М. Пинто, PhD; Анна Л. Шварц, PhD; Стивен Моррис, PT, PhD; Дженнифер А. Лигибел, MD; Андреа Шевиль, MD; Даниэль Гальвао, PhD; Кэтрин М. Альфано, PhD; Альпа В. Пател, PhD; Триша Хью, PhD; Линн Х. Гербер, MD; Роберт Саллис, MD; Нирадж Дж. Гузани, MD, MS; Николь Л. Стаут, PT, PhD; Лейтон Чан, MD, PhD; Фиона Флауэрс, BS; Колин Дойл, MS, RD; Сьюзен Хелмрич, PhD; Уильям Бейн, PhD²; Джоная Соколоф, DO; Керри М. Уинтерс-Стоун, PhD; Кристи Л. Кэмпбелл, BSc, PT, PhD; Чарльз Э. Мэтьюз, PhD
- 75 **Лучевая терапия при раке легкого: вероятность повышения риска развития серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы**
- 78 **Связь серьезных повреждений почек с противоопухолевым лечением**
- 80 **Возможность применения терапии ингибиторами иммунных контрольных точек в лечении пациентов с аутоиммунными заболеваниями**
Майк Филлон
- 82 **Интернет-ресурс: помощь больным раком предстательной железы в принятии решения о выборе метода лечения**
Майк Филлон

Токсические эффекты противоопухолевой иммунотерапии. Обзор

Люси Бойс Кеннеди, MD¹; Эйприл С. Салама, MD²

¹Отделение гематологии,
Университет Дьюка, Дарем,
Северная Каролина;

²Отделение химиотерапии,
Университет Дьюка, Дарем,
Северная Каролина

Оригинальная версия статьи:
CA Cancer J Clin 2020;0:1-19.
© 2020 American Cancer Society.

Резюме. Ингибиторы иммунных контрольных точек и адоптивная клеточная терапия, воздействуя на иммунную систему, усиливают ее способность распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Иммунотерапия, обладая потенциалом вызывать длительный ответ при различных солидных и гематологических опухолях, изменила алгоритм лечения многих видов рака. Этот вид лечения обладает уникальным профилем токсичности, зависящим от механизма воздействия иммунотерапии. Токсические эффекты часто требуют специального лечения, которое включает стероиды и иммуномодулирующие препараты, – об этом опубликован ряд клинических рекомендаций. В данном обзоре будут рассмотрены токсические эффекты ингибиторов иммунных контрольных точек и Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, описаны их патофизиология, диагностика и лечение.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, Т-клетки с химерными антигенными рецепторами, синдром высвобождения цитокинов, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками, иммуноопосредованные побочные эффекты, белок программируемой клеточной смерти 1

Иммунная система создала ряд сложных механизмов для идентификации и уничтожения раковых клеток. Эти механизмы защищают от развития опухоли, но в то же время могут способствовать селекции злокачественных клеток, которые более устойчивы к иммунному ответу. Концепция «иммуноредактирования», подчеркивающая двойственную роль иммунной системы в защите от опухолевого роста и одновременном влиянии ее на иммуногенность, описывает процесс развития опухоли в 3 последовательных фазах: элиминации, равновесия и ускользания (escape).¹ Во время фазы элиминации механизмы врожденного и адаптивного иммунитета хозяина распознают и реагируют на опухолеспецифические антигены. При этом некоторые опухолевые клетки выживают и входят в фазу равновесия, во время которой адаптивный иммунитет препятствует непосредственному росту опухоли, но оказывает селективное давление на оставшиеся клоны злокачественных клеток. Опухолевые клетки ускользают, развивая устойчивость к противоопухолевому иммунному ответу. Описаны многочисленные механизмы, объясняющие эволюцию этого ускользания, включая изменение или потерю антигенов, манипулирование экспрессией цитокинов и повышение экспрессии белков иммунных контрольных точек (ИКТ).^{2,3}

Методы иммунотерапии рака, основанные на результатах исследований механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа, «манипулируют» иммунной системой, чтобы вновь активировать противоопухолевый иммунитет и разрушить пути, ведущие опухолевые клетки к «спасению». Ранние методы противоопухолевой иммунотерапии для влияния на функцию иммунных клеток использовали цитокины. Например, высокие дозы интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона (IFN) α -2b вызывают целый ряд последующих эффектов, их использовали для лечения поздних стадий меланомы и почечно-клеточного рака

(ПКР).^{4,5} В дальнейшем стали изучать и другие виды терапии, позволяющие «манипулировать» различными элементами иммунной системы, в том числе ингибиторы ИКТ, адоптивную клеточную терапию, онколитические вирусы и противоопухолевые вакцины.

Иммунотерапия изменила картину лечения многих солидных и гематологических опухолей, при этом она имеет уникальный профиль токсичности, варьирующий в зависимости от способа терапевтического воздействия и специфических механизмов влияния. Цитокины, такие как ИЛ-2 в высоких дозах, воздействуют на Т-клетки и клетки — натуральные киллеры (НК), что, в свою очередь, вызывает капиллярную утечку и сепсисоподобный синдром. В тяжелых случаях это может привести к полиорганной недостаточности, которая в свое время послужила основанием для ограничения использования в терапии цитокинов.⁶ ИКТ, включая антитела к антигену 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), белку программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и его лиганду PD-L1, «растормаживают» противоопухолевую функцию Т-клеток, что может привести к целому ряду органоспецифических воспалительных реакций или иммуноопосредованных побочных эффектов (ИПЭ).⁵ Еще один иммунотерапевтический подход заключается в модификации Т-клеток пациента *ex vivo* для создания специфической противоопухолевой реактивности — процесс, названный адоптивной клеточной терапией.⁷ Например, Т-клетки с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor, CAR), искусственно созданные для распознавания опухолеассоциированного антигена, используются для лечения гематологических опухолей, и сейчас изучаются возможности их применения для ряда солидных опухолей.⁷ Наиболее распространенные токсические эффекты, связанные с CAR-Т-клетками при гематологических видах рака, включают синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).⁸

Из-за своих побочных эффектов этот достаточно новый вид лечения требует повышенного внимания и тщательного контроля, а сами токсические реакции — специфического лечения, которое может включать применение стероидов и иммуномодулирующих препаратов.⁵ Поскольку использование иммунотерапевтических методов в лечении рака расширяется, были разработаны клинические руководства по лечению токсических эффектов ИКТ и CAR-Т-клеточной терапии.^{5,9-11}

В этом обзоре обсуждаются патофизиология, клинические проявления, диагнозы и лечение побочных эффектов, связанных с иммунотерапией рака.

Ингибиторы иммунных контрольных точек

Ингибиторы ИКТ, включая PD-1 и CTLA-4, инициируют сигнальные пути, подавляющие функцию Т-клеток. CTLA-4 экспрессируется на поверхности CD4- и CD8-положительных

лимфоцитов и конкурирует с Т-клеточным костимуляционным рецептором CD28 за связывание Т-клеточных костимуляционных факторов, которые экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток в ранней фазе иммунного ответа.¹² CTLA-4-связывание снижает продукцию ИЛ-2 и пролиферацию Т-клеток. PD-1 является поверхностным рецептором, экспрессируемым многими иммунными клетками, включая Т-, В- и НК-клетки, и связывается с лигандами PD-L1 и PD-L2.⁵ PD-L1 экспрессируется многими типами тканей, включая опухолевые клетки, в то время как PD-L2 экспрессируется преимущественно гемопоэтическими клетками. Экспрессия PD-L1 стимулируется IFN- γ , продуцируемым активированными Т- и НК-клетками. PD-1-сигналинг ингибирует ранее активированные Т-клетки в периферических тканях.¹² Сигнальные пути CTLA-4 и PD-1 строго регулируются для обеспечения толерантности иммунной системы к собственным клеткам организма, однако опухолевые клетки могут использовать эти пути (включая сигналинг белков ИКТ), чтобы ускользнуть от иммунного надзора и создавать микроокружение, благоприятное для роста опухоли.^{2,3,13} Повышение активности PD-1 опухолевыми клетками может способствовать развитию истощения Т-клеток, которое характеризуется снижением их эффекторной функции, и пролиферации. Чтобы преодолеть вызванное опухолью подавление функции Т-клеток, ИКТ связываются с белками.¹⁴

Современный подход к использованию ИКТ направлен на анти-CTLA-4 антитела (ипилимумаб, тремелимумаб), PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб) и его лиганд PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб). ИКТ изменили алгоритм лечения и получили одобрение для терапии многих видов злокачественных опухолей, включая меланому, ПКР, рак легкого (мелкоклеточный и немелкоклеточный [НМРЛ]), плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак желудка, яичников, лимфому Ходжкина, опухоли с нарушениями репарации неправильно спаренных оснований ДНК и некоторые другие.⁵ Показания к применению ИКТ были расширены и, помимо лечения опухолей на поздних стадиях, включают адъювантную терапию. Многочисленные клинические исследования их использования для лечения солидных и гематологических опухолей продолжаются.

Дисингибирование функции Т-клеток ИКТ может привести к целому ряду воспалительных побочных эффектов, или ИПЭ. Для объяснения развития ИПЭ были предложены различные механизмы, хотя их точная патофизиология до конца не ясна. Трансляционные исследования указывают на то, что ИПЭ могут развиваться вследствие комбинации нескольких путей, в которые включены аутореактивные Т-клетки, аутоантитела и цитокины.¹⁵ Например, Т-клетки инфильтрируют как нормальную, так и опухолевую ткань.¹⁵ Активация Т-клеток ведет к выработке воспалительных цитокинов, которые могут способствовать развитию ИПЭ. ИЛ-17 представляет собой цитокин,

уровень которого повышается при воспалительном заболелании кишечника, а исследование пациентов с меланомой, получавших неoadьювантную терапию ипилиумабом, показало, что исходные уровни сывороточного IL-17 коррелировали с развитием диареи и колита 3-й степени.^{16, 17} Некоторые исследования были посвящены изучению роли гипофизарной экспрессии CTLA-4 в развитии гипофизита.^{18, 19} В группе из 7 пациентов с ипилиумабиндуцированным гипофизитом в начале лечения гипофизарные антитела отсутствовали, однако появились у всех семерых – в основном к клеткам, секретирующим тиротропный гормон (ТТГ), хотя у некоторых пациентов появились антитела к клеткам, секретирующим фолликулостимулирующий и адренкортикотропный гормоны.¹⁸ Эти антитела привели к сбою в работе соответствующей гормональной оси. Экспрессия CTLA-4 наблюдалась в нормальной ткани гипофиза, что может свидетельствовать о том, что ипилиумабиндуцированный гипофизит является результатом связывания анти-CTLA-4 антител с CTLA-4 в гипофизе. Анализ результатов аутопсий 6 пациентов с наличием гипофизита и без него, получавших лечение блокадой CTLA-4, показал разные уровни экспрессии CTLA-4 гипофизарными клетками у всех пациентов, причем самый высокий уровень экспрессии был отмечен у пациента с тяжелой формой гипофизита – это подтверждает, что назначение анти-CTLA-4 антител пациентам с высокими уровнями экспрессии CTLA-4 может привести к развитию тяжелого гипофизита.¹⁹ Механизм дисфункции щитовидной железы, связанной с блокадой PD-1, до конца не ясен, хотя обследование больных с поздними стадиями НМРЛ, лечившихся пембролизумабом, установило, что антииреодные антитела присутствовали у 80 % лиц с развившимся гипотиреозом по сравнению с 8 % пациентов без этого заболевания. Указанные данные говорят о том, что анти-PD-1 антитела способны модулировать гуморальный иммунитет.²⁰ Проведенные исследования позволяют предположить, что ИПЭ могут развиваться как результат таргетирования антигенов, общих для нормальной и опухолевой ткани. Проспективное исследование аутоиммунной кожной токсичности у пациентов, получающих анти-PD-1-терапию по поводу НМРЛ, описывает 9 Т-клеточных антигенов, общих для опухолевой ткани и кожи, поэтому можно предположить, что Т-клетки, мишенями которых являются клетки опухоли, могут действовать и против нормальных тканей с теми же антигенами.²¹ Исследование, проведенное среди пациентов с миокардитом, выявило высокие уровни антигенов, специфичных для мышечной ткани, в опухолях 2 пациентов, у которых развился миокардит, и это наводит на мысль, что миокардит развивается вследствие того, что Т-клетки нацелены на общий антиген, экспрессируемый опухолью, скелетными мышцами и сердечной мышцей.²² Исследования также оценивали роль микробных факторов в развитии ИПЭ. Например, проспективное исследование колита у пациентов, лечившихся ипилиумабом по поводу меланомы, устано-

вило, что бактерии *Bacteroidetes* в избытке присутствуют в микробиоте пациентов, демонстрирующих резистентность к ИКТ-индуцированному колиту.²³ В описанном случае фатального ИКТ-индуцированного энцефалита были идентифицированы Т-клеточные рецепторы, специфичные к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), и ВЭБ-положительные лимфоциты в коре и мозговых оболочках, что позволяет предположить связь между вирусной инфекцией и развитием ИПЭ.²⁴ Цель дальнейших исследований заключается в изучении и понимании патофизиологии ИПЭ, выявлении факторов риска их развития и разработке профилактических стратегий.

Частота ИПЭ при использовании только ИКТ варьирует в зависимости от препарата, вида опухоли и сопутствующих патологий. В исследованиях, включавших пациентов с разными видами злокачественных опухолей, частота ИПЭ любой степени тяжести составила 72 % при монотерапии ипилиумабом и 66 % при анти-PD-1/анти-PD-L1-монотерапии.^{25, 26} Распространенность ИПЭ была выше при комбинированной блокаде PD-1 и CTLA-4.^{27, 28} Метаанализ фатальных ИПЭ у пациентов, получавших PD-1-, CTLA-4- или комбинированную блокаду, показал, что смертность, обусловленная токсическими эффектами, составила 0,36 % при анти-PD-1, 0,38 % при анти-PD-L1, 1,08 % при анти-CTLA-4 и 1,23 % при комбинированной анти-PD-1/анти-PD-L1 и анти-CTLA-4-терапии.²⁹ Тип фатальных ИПЭ зависел от режима и схемы лечения, чаще всего при терапии анти-CTLA-4 смерть была вызвана колитом (70 %), в то время как при анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии причинами смерти стали пневмонит (35 %), гепатит (22 %) и нейротоксичность (15 %). Наиболее частыми причинами смерти у пациентов, получавших комбинированную PD-1/PD-L1- и CTLA-4-блокаду, были колит (37 %) и миокардит (25 %). Следует отметить, что фатальные события, вызванные токсическими эффектами, чаще наблюдались вскоре после начала лечения: медиана времени до дебюта составляла 14,5 дня при комбинированной терапии по сравнению с 40 днями при анти-PD-1- или анти-CTLA-4-монотерапии.

Иммуноопосредованные побочные эффекты могут различаться по своему началу, кинетике и клиническим проявлениям и часто требуют отдельного лечения. Токсические эффекты могут затронуть практически любую систему органов, были описаны множественные проявления редко встречающихся, но тяжелых ИПЭ. Все это подчеркивает важность тщательного мониторинга и мультидисциплинарного сотрудничества в их лечении. Рекомендации по ведению, диагностике и лечению ИПЭ представлены в Согласованных клинических руководствах Американского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии, Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и Общества иммунотерапии рака.^{5, 9–11} Распространенные ИПЭ изложены в табл. 1.

Таблица 1. Обзор распространенных токсических эффектов при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек

Токсические эффекты	Первоначальная оценка/мониторинг	Клиническая картина/симптомы	Диагностика	Лечение
Кожные проявления	Полный осмотр кожных покровов и слизистых оболочек до начала лечения	Макулопапулезная/папулопустулезная сыпь	Полный осмотр кожных покровов, тип поражения, процент пораженной площади тела	1-я степень: смягчающие средства, местные кортикостероиды и/или пероральные гистаминные препараты
	Иммуноопосредованные кожные проявления в анамнезе	Кожные реакции гиперчувствительности Дерматомиозит Синдром Свита Гангренозная пиодермия Буллезные поражения DRESS SJS/TEN Витилиго (только при меланоме)	Рассмотреть возможность кожной биопсии	2-я степень: сильные местные кортикостероиды и/или пероральные стероиды 3-4-я степень: отмена ИКТ, системные стероиды 1–2 мг/кг, консультация дерматолога
Колит		Диарея	Желудочно-кишечный тракт Оценить частоту стула	2-я степень и выше: отмена ИКТ до ослабления уровня токсичности до 1-й степени и ниже, оценка инфекции, прием стероидов 1–2 мг/кг, консультация гастроэнтеролога
		Повышение температуры/жар	Полный анализ крови, полная метаболическая панель, ТТГ, СОЭ, СРБ	При отсутствии ответа через 3–5 дней рассмотреть возможность приема инфликсимаба
		Спазмы	Анализ на кишечные инфекции: посев, яйца паразитов, <i>Clostridium difficile</i> , ЦМВ	В рефрактерных случаях или при противопоказаниях к инфликсимабу возможен прием ведолизумаба; более раннее начало биотерапии дает лучшие результаты
		Частые позывы на дефекацию	КТ живота/таза	
		Боль в животе	Рассмотреть возможность ЭГД/колоноскопии с биопсией	
Гепатит	Полная метаболическая панель до начала лечения и каждые 2–3 нед во время лечения	Отдельные повышения АСТ/АЛТ	Полная метаболическая панель	1-я степень: продолжать терапию ИКТ с более частым контролем функции печени
		Молниеносный гепатит	Анализ на вирусы	2-я степень: отмена ИКТ до ослабления уровня токсичности до 1-й степени; при отсутствии улучшения применять системные стероиды
		При подозрении на аутоиммунный гепатит: АЯА, антигладкомышечные антитела, АНЦА	КТ брюшной полости/таза для оценки печеночных метастазов	3–4-я степень: отмена ИКТ, консультация гепатолога, стероиды в дозе 1–2 мг/кг/сут
		Оценка принимаемых препаратов, способных вызвать медикаментозный гепатит	При рефрактерности к стероидам возможен прием микофенолата мофетила; инфликсимаб противопоказан из-за возможной гепатотоксичности	
Щитовидная железа	ТТГ, свободный Т4 до начала лечения и каждые 4–6 нед во время лечения	Гипотиреоз	Эндокринная система ТТГ, свободный Т4	Асимптоматический гипотиреоз: гормонозамещение при ТТГ >10 мМЕ/л

<p>Гипертиреоз</p> <p>Микседема Тиреоидный шторм (тиреотоксический криз)</p>	<p>Ургентный прием кортизола для оценки сопутствующей недостаточности надпочечников</p> <p>Антитела к ТТГ-рецепторам при подозрении на болезнь Грейвса</p>	<p>Симптоматический гипотиреоз: гормонозамещение</p> <p>Гипертиреоз: при наличии симптомов необходимы консультация эндокринолога и назначение пропранолола для контроля симптомов</p>
<p>Гипофиз</p> <p>ТТГ, свободный Т4 до начала лечения и каждые 4–6 нед во время лечения</p> <p>У пациентов с высоким риском АКТП и приемом кортизола до лечения</p>	<p>Гипофизит</p> <p>Дисфункция тиреоидной, адrenaльной и гонадной осей</p>	<p>Физиологическое гормонозамещение, включая левотироксин и стероиды, обычно требуется пожизненно</p> <p>Начать прием стероидов до тиреоидных гормонов, чтобы избежать адреналового криза</p> <p>При подтвержденном гипопифизите необходима консультация эндокринолога</p>
<p>Аббревиатуры: ИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек; ТТГ – тиреотропный гормон; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЦМВ – цитомегаловирус; ЭД – эзофагогастродуоденоскопия; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛП – аланинаминотрансфераза; АКТП – адреналокортикотропный гормон; АЯА – антиядерные антитела; КТ – компьютерная томография; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Т4 – тироксин; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; МРТ – магнитно-резонансная томография; DRESS – медикаментозные реакции с эозинофилией и системными симптомами; SJS/TEN – синдром Стивенса–Джонсона/токсический эпидермальный некролиз.</p>		

Для выработки оптимального подхода к лечению стероидорефрактерных ИПЭ необходимы дальнейшие исследования. Ретроспективный анализ данных 298 пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб, показал, что в 35 % случаев для лечения ИПЭ потребовалось назначение стероидов и в 10 % – дополнительная системная иммуносупрессия, что подчеркивает важность оптимизации алгоритмов терапии у пациентов с рефрактерными ИПЭ.³⁰ Поскольку результаты проспективных исследований отсутствуют, данные по лечению рефрактерных ИПЭ часто основаны на мнениях экспертов, описании отдельных случаев небольших групп пациентов.³¹

В недавнем обзоре новых стратегий в лечении рефрактерных ИПЭ было предложено использовать биологическую терапию, выбор которой основан на патофизиологии конкретного ИПЭ.³¹ Некоторые авторы предлагают стандартное использование блокады рецепторов IL-6 тоцилизумабом. Например, ретроспективное одноцентровое исследование представило результаты использования тоцилизумаба в качестве терапии 2-й линии для лечения тяжелых ИПЭ. Препарат получали 34 из 87 пациентов с различными солидными опухолями, лечившиеся ниволумабом.³² Наиболее часто тоцилизумаб использовали для лечения пневмонитов и сывороточной болезни/синдрома системного воспалительного ответа. Улучшение клинических симптомов было достигнуто у 27 из 34 человек. Как было показано, экспрессия IL-6 способствует росту опухоли и метастазированию, поэтому его блокада может быть потенциально эффективным методом лечения рефрактерных ИПЭ и одновременно поддержания эффективности иммунотерапии.³¹

Кожные токсические эффекты

Кожные токсические проявления – наиболее частые ИПЭ, которые наблюдаются у пациентов, получающих блокаду CTLA-4 или PD-1/PD-L1.³³ Кожная токсичность любой степени тяжести отмечается у 30–40 % пациентов при лечении блокадой PD-1/PD-L1 и у 50 % больных при лечении ипилимумабом, хотя большинство этих проявлений – кожные реакции 1-й и 2-й степени тяжести.^{33–35} Метаанализ кожных ИПЭ, связанных с использованием ниволумаба и пембролизумаба для лечения различных солидных опухолей, показал, что сыпь любой степени тяжести была отмечена у 16,7 и 14,3 % пациентов соответственно.³⁵ Витилиго наблюдалось только у пациентов с меланомой, у 7,5 % лиц, лечившихся ниволумабом, и у 8,3 % пациентов, которым был назначен пембролизумаб.³⁵ Появление витилиго ассоциировалось с хорошим иммунным ответом у пациентов с поздними стадиями меланомы, применявших ИКТ. Метаанализ 137 исследований, включавших пациентов с метастатической меланомой, получавших различные виды иммунотерапии, включая 28 исследований, в которых использовались ИКТ, показал, что появление витилиго ассоциировалось с улучшением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.³⁶

Проспективное исследование, включавшее 67 пациентов с меланомой, получавших пембролизумаб, установило, что объективный ответ на ИКТ был связан с повышенной частотой витилиго.³⁷ Дерматит также ассоциировался с улучшением иммунного ответа. Например, ретроспективное исследование методом случай–контроль при участии 20 пациентов с различными опухолями, получавших блокаду PD-1/PD-L1, продемонстрировало, что у пациентов с подтвержденным дерматитом показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования были выше по сравнению с теми больными, у которых дерматита не было.³⁸

Клиническая картина кожных проявлений различна и включает макулопапулезные и папулопустулезные высыпания, реакции гиперчувствительности, дерматомиозит, синдром Свита, гангренозную пиодермию, острый генерализованный экзантематозный пустулез, акнеформные высыпания, светочувствительные реакции, медикаментозные реакции с эозинофилией и системными симптомами (drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), буллезные высыпания, псориаз, витилиго и регрессию меланоцитарных невусов.^{38,39} Наиболее часто встречающиеся симптомы – макулопапулезная сыпь, зуд и витилиго.³⁹ Тяжелые токсические реакции, такие как синдром Стивенса–Джонсона/токсический эпидермальный некролиз (SJS/TEN) или DRESS, чаще отмечаются при комбинации ИКТ.¹¹ Кожная токсичность часто является самым ранним ИПЭ и проявляется в среднем на 5-й неделе лечения ингибиторами PD-1, на 3–4-й неделе анти-CTLA-4-терапии и через 2 нед от начала комбинированной терапии ипилимумабом и ниволумабом.⁴⁰

Кожные ИПЭ 1-й степени тяжести лечат смягчающими средствами, кортикостероидами для местного применения и/или пероральными антигистаминными препаратами. Лечение ИКТ может быть продолжено на фоне токсических явлений 2-й степени тяжести, однако должно быть прекращено, если эти эффекты не уменьшаются до 1-й степени. При токсичности 3-й и 4-й степени терапию ИКТ следует прекратить и рассмотреть возможность назначения кортикостероидов системного действия. В случае угрозы для жизни, особенно при SJS/TEN или DRESS, необходимо отказаться от использования ИКТ и направить пациента к дерматологу.^{5,9–11}

Токсические эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта

Диарея и колит

Диарея является распространенным осложнением терапии ИКТ и чаще всего наблюдается у пациентов, получающих лечение CTLA-4-антителами. В обзоре 10 клинических исследований сообщается о развитии диареи у 27–54 % и колита у 8–22 % пациентов, получавших анти-CTLA-4-терапию.⁴¹ Самая высокая частота колитов отмечена у пациентов, которым проводили блокаду CTLA-4/PD-1, и риск развития колита 3-й и 4-й степени

тяжести был выше при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Согласно результатам III фазы рандомизированного исследования, включившего 945 пациентов с метастатической меланомой, развитие колита любой степени было отмечено у 2,2 % пациентов, получавших ниволумаб, 11,3 % больных, которым был назначен ипилимумаб, и 12,8 % лиц, леченных комбинацией этих препаратов.²⁷ Колит 3-й и 4-й степени тяжести наблюдался у 1 % пациентов при лечении ниволумабом, 7,7 % – ипилимумабом и 8,3 % – при комбинированной терапии ипилимумабом и ниволумабом.

При монотерапии анти-CTLA-4 гастроинтестинальные ИПЭ развивались в среднем после 3-й инфузии, хотя нежелательные симптомы можно было наблюдать уже после 1-й.²⁵ Диарея или колит могут рецидивировать и после прекращения терапии, в таких случаях у пациентов развивается состояние, напоминающее хроническое воспалительное заболевание кишечника.⁴²

У пациентов с персистирующей диареей или колитом 2-й степени тяжести и выше терапию ИКТ следует прекратить и назначить системные кортикостероиды. Если после 3–5 дней ответ не наблюдается, следует рассмотреть возможность назначения инфликсимаба: единичной дозы 5 мг/кг обычно бывает достаточно.^{9,11} В ретроспективном исследовании, включившем 75 пациентов с иммуноопосредованным энтероколитом, использование инфликсимаба привело к более быстрому купированию симптомов и сокращению длительности использования стероидов, при этом не было отмечено уменьшения общей выживаемости.⁴³ В другом ретроспективном исследовании, включившем 117 пациентов, получавших ИКТ, у которых развивалась диарея, продолжительность лечения стероидами свыше 30 дней ассоциировалась с большей частотой инфекций по сравнению с менее длительным периодом использования стероидов с назначением инфликсимаба или без него.⁴⁴ Ретроспективное исследование эндоскопических и гистологических признаков ИКТ-индуцированного колита показало, что у пациентов с изъязвлениями, выявленными при колоноскопии, вероятность развития стероидорефрактерного колита была выше.⁴⁵

Ведолизумаб – анти- $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, антитело со специфическими кишечными эффектами – изучали для использования у пациентов со стероидзависимым или рефрактерным ИКТ-индуцированным колитом. Например, в ретроспективной серии из 28 пациентов, получавших ведолизумаб для лечения иммуноопосредованного энтероколита, рефрактерного к стероидам и/или инфликсимабу, была описана длительная клиническая ремиссия у 24 из 28 пациентов в среднем после 3 доз ведолизумаба.⁴⁶

В ретроспективных исследованиях изучали также результаты предшествующего лечения пациентов биологическими препаратами. Так, в исследовании с участием 1479 пациентов, получавших ИКТ, у 179 из которых развился иммуноопосредованный энтероколит, было установлено, что у тех лиц, которым инфликсимаб или ведолизумаб

назначили менее чем через 10 дней после развития колита, клинические результаты оказались лучше, в том числе было ниже число госпитализаций, короче период лечения стероидами, симптоматический период был менее длительным.⁴⁷ Необходимы проспективные исследования, чтобы установить оптимальное время назначения инфликсимаба или ведолизумаба. Доступные ретроспективные данные говорят о том, что более раннее начало биотерапии может сократить период использования стероидов и улучшить результаты лечения колита, не ухудшая при этом результаты лечения основного заболевания.

У 2 пациентов с колитом, рефрактерным к стероидам, инфликсимабу и ведолизумабу, была произведена трансплантация фекальной микробиоты.⁴⁸ У обоих пациентов после этого симптомы исчезли, хотя одному из них потребовалась повторная трансплантация фекальной микробиоты из-за рецидивов болей в животе и персистирующих язв по результатам колоноскопии. Проспективное исследование с участием 26 пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб, установило связь состава кишечной микробиоты как с ответом на терапию, так и с развитием колита.⁴⁹

Гепатит

По оценкам, основанным на данных клинических исследований, гепатотоксичность составляет от 3 до 9 % у пациентов, лечившихся ипилимумабом, и от 1 до 2 % у лиц, леченных анти-PD-1/PD-L1-антителами.⁵⁰ Частота ипилимумаб-индуцированного гепатита является дозозависимой, при этом показатели гепатита любой степени тяжести составляют <4 % у пациентов, получающих 3 мг/кг, и 15 % при 10 мг/кг.^{51, 52} При использовании комбинированной терапии гепатит развивается чаще, нежели при монотерапии. В ходе наблюдений были изучены различные дозовые режимы ипилимумаба – ниволумаба, при этом отмечались различные профили токсичности с учетом зависимости ипилимумаб-индуцированного гепатита от дозы. Например, исследование CHECKMATE 016 (ниволумаб [BMS-936558; MDX-116] в комбинации с сунитинибом, пазопанибом или ипилимумабом у пациентов с метастатическим ПКР [мПКР]) оценивало безопасность и эффективность разных режимов ипилимумаба – ниволумаба при мПКР, включая прием следующих доз: ниволумаб – 3 мг/кг, ипилимумаб – 1 мг/кг (N3I1); ниволумаб – 1 мг/кг, ипилимумаб – 3 мг/кг (N1I3); ниволумаб – 3 мг/кг, ипилимумаб – 3 мг/кг (N3I3).⁵³ В группе N1I3 у 21 % пациентов наблюдалось повышение аспартат- и аланинаминотрансферазы 3-й и 4-й степени по сравнению с 4 % пациентов с повышением аспартат- и аланинаминотрансферазы 3-й степени в группе N3I1. Суммарный ретроспективный обзор безопасности, включавший данные 448 пациентов, получавших режим N1I3, а затем поддерживающую терапию ниволумабом при метастатической меланоме, отметил, что чаще всего наблюдаемая гепатотоксичность была 3-й степени и выше, и ее частота составила 17 %.⁵⁴

Наиболее часто у пациентов наблюдается бессимптомное повышение аспартат- и аланинаминотрансферазы с наличием гипербилирубинемии или без нее.¹¹ Повышение уровня трансаминазы происходит между 6-й и 14-й неделей после начала терапии.¹¹ Хотя в большинстве случаев эти явления исчезают после ее прекращения, опубликованы данные о случаях острой печеночной недостаточности после лечения ниволумабом, пембролизумабом и ипилимумабом.⁵⁰ При наблюдении за 16 пациентами, у которых развился гепатит 3-й степени тяжести на фоне терапии ИКТ, были выявлены различные гистологические варианты поражения печени у получавших анти-CTLA-4-антитела и у пациентов, которым была назначена анти-PD-1/анти-PD-L1-терапия.⁵⁵

Дифференциальный диагноз при повышении уровня трансаминазы во время терапии ИКТ включает лекарственный (ИКТ или другие), алкогольный и инфекционный (особенно вирусный) гепатит.⁵ В случае развития токсичности 2-й степени тяжести нужно приостановить терапию ИКТ и провести функциональные тесты печени. Лечение можно возобновить после снижения токсичности до 1-й степени, при отсутствии улучшений показано назначение кортикостероидов.^{5, 9} Рефрактерность к стероидам наблюдается редко, в таких случаях необходимо рассмотреть возможность назначения микофенолата мофетила. В некоторых клинических руководствах отмечено, что инфликсимаб противопоказан, если существуют опасения по поводу гепатотоксичности, однако было опубликовано описание случая использования инфликсимаба для лечения угрожающего жизни гепатита, рефрактерного к высоким дозам стероидов и микофенолата мофетила, у пациента с метастатической меланомой, получавшего ипилимумаб – ниволумаб.^{5, 9, 11, 56} Пациент получил 2 курса инфликсимаба в дозе 5 мг/кг в течение 2 нед, при этом был достигнут частичный ответ и не было отмечено дополнительных побочных эффектов со стороны печени, вызванных введением инфликсимаба. Необходимы дополнительные исследования, чтобы установить безопасность инфликсимаба, назначаемого по данным показаниям. Был описан случай успешного применения антитимоцитарного глобулина для лечения стероидорефрактерного гепатита, поэтому возможность назначения этого препарата следует рассмотреть в случае острого клинического ухудшения.⁵⁷

Эндокринопатии

Эндокринопатии, связанные с использованием ИКТ, включают гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит, гипопизит, первичную надпочечниковую недостаточность и инсулинзависимый сахарный диабет.⁵⁸ Эндокринопатии варьируют в зависимости от препарата, наиболее часто они развиваются при комбинированной терапии. В метаанализе 38 рандомизированных клинических исследований сравнивали частоту эндокринопатий при разных режимах, и было установлено, что самый высокий показатель гипопизита отмечен у пациентов, получавших ипилимумаб, и что дисфункция

щитовидной железы чаще встречалась при анти-PD-1-монотерапии, чем при анти-CTLA-4-монотерапии.⁵⁸ Другие эндокринопатии, включая первичную надпочечниковую недостаточность и инсулинзависимый сахарный диабет, встречаются редко и были описаны у 0,7 и 0,2 % пациентов соответственно.⁵⁸ Аналогичный метаанализ, включавший 101 клиническое исследование пациентов с различными солидными опухолями, показал, что суммарная частота гипофизита у пациентов, получавших ипилимумаб, составила 5,6 %.⁵⁹ Частота гипофизита при использовании тремелимумаба, еще одного анти-CTLA-4-агента, была ниже (1,8 %). Это расхождение, возможно, обусловлено различными иммунологическими подклассами препаратов. Поскольку ипилимумаб представляет собой иммуноглобулин G1, он может активировать классический каскад комплемента, вызывая реакцию гиперчувствительности II типа. Тремелимумаб является иммуноглобулином G2 (анти-CTLA-4-антитело) с меньшей вероятностью активации каскада комплемента.⁵⁹

Период от начала лечения до развития эндокринных ИПЭ варьирует в зависимости от препарата и типа эндокринопатии. Среднее время до появления умеренных и тяжелых ИПЭ у пациентов с меланомой, получающих ипилимумаб, составляет от 7 до 20 нед.⁶⁰ В одноцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 126 пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб, среднее время до развития гипофизита составило 4 мес, однако у некоторых пациентов гипофизит развился позже: от 8 до 19 мес после начала терапии.⁶¹ Период развития гипотиреоза также варьировал в диапазоне от 5 мес до 3 лет после начала лечения.⁶¹ Суммарный анализ профиля безопасности у пациентов с меланомой, получавших ниволумаб, показал, что среднее время до развития ИПЭ составляло примерно 10 нед.⁶²

Диагностика ИКТ-индуцированных эндокринопатий требует пристального внимания, поскольку симптомы могут быть неспецифическими и включают тошноту, рвоту, утомляемость, головные боли, слабость.¹¹ Клинические руководства рекомендуют определение уровня ТТГ и свободного тироксина на момент начала терапии и в дальнейшем на протяжении всего периода лечения ИКТ. Кроме того, рекомендуется определение исходных уровней сыровоточного адренокортикотропного гормона и кортизола, особенно у пациентов, уже имеющих эндокринные заболевания в анамнезе.^{5, 9–11} В отличие от других ИПЭ, которые проходят после окончания курса лечения, эндокринопатии почти всегда являются хроническими и требуют пожизненной гормонотерапии.¹¹ Пациенты должны наблюдаться у эндокринолога.

Тиреоидная токсичность

При лечении ИКТ гипотиреоз встречается чаще, чем гипертиреоз.⁵⁸ Общая распространенность гипотиреоза составляет 6,6 %, причем самая низкая его частота (3,8 %) отмечена при лечении ипилимумабом, а самая

высокая (13,2 %) — при использовании комбинированной терапии. Общая частота гипертиреоза — 2,9 %, самая низкая (0,6 %) отмечена при использовании анти-PD-1, а самая высокая (8 %) — при комбинированной терапии.⁵⁸

У большинства пациентов ИКТ-индуцированная дисфункция щитовидной железы протекает бессимптомно или же могут наблюдаться некоторые признаки гипотиреоза или легкого тиреотоксикоза. Ретроспективный анализ данных 45 пациентов с тиреоидной дисфункцией после анти-PD-1-монотерапии или комбинированной анти-PD-1/анти-CTLA-4-терапии при различных видах злокачественных опухолей показал, что гипотиреоз развился в 22 % случаев, а тиреотоксикоз — в 78 %.⁶³ Среди пациентов с ранее диагностированным тиреотоксикозом у 80 % лиц в дальнейшем развился гипотиреоз. «Тиреоидный шторм» (тиреотоксический криз) и микседематозная кома редко наблюдаются при лечении ИКТ. Среднее время до развития тиреоидной дисфункции составляет 4 нед после начала терапии, частота этих побочных эффектов может возрастать по мере расширения показаний для использования ИКТ.^{64–66}

Пациентам с гипотиреозом после исключения у них надпочечниковой недостаточности должна быть назначена гормонозаместительная терапия.^{5, 9–11} Во время тиреотоксической фазы тиреоидит лечится консервативно, однако другие причины тиреотоксикоза, такие как болезнь Грейвса, должны быть исключены после проведения лабораторных и визуализационных исследований и консультации эндокринолога. Пациенты с симптомами тиреотоксикоза, включая тахикардию и тремор, могут получать симптоматическое лечение β-блокаторами.

Гипофизарная токсичность

Гипофизит чаще всего встречается при анти-CTLA-4-монотерапии и комбинированной терапии и зависит от дозы (1–4 % — при приеме ипилимумаба в дозе 3 мг/кг и 16 % — при дозе 10 мг/кг).^{33, 61, 68, 69} Среднее время дебюта — 8–9 нед после начала терапии или после 3-й дозы ипилимумаба.⁶ Гипофизит редко встречается при анти-PD-1-монотерапии.⁵⁸ При монотерапии ниволумабом гипофизит развивается в среднем через 4,9 мес (1,4–11 мес).⁷⁰

Симптомы гипофизита варьируют в зависимости от пораженной области гипофиза и могут быть результатом нарушения функций тиреоидной, адреналовой или гонадной систем, при этом дефицит адренокортикотропного гормона и ТТГ чаще всего отмечается при анти-CTLA-4-ассоциированном гипофизите.^{70, 71} Описан также гипогонадотропный гипогонадизм, хотя его распространенность трудно оценить из-за влияния тяжелого заболевания на гонадную ось.⁷¹ Несахарный диабет встречается редко.⁷¹ Увеличение гипофиза обычно незначительное, поэтому симптомы масс-эффекта, такие как потеря зрения, являются редкими.⁷¹

Пациентам с клиническими или лабораторными признаками гипофизита должно быть проведено исследование функций тиреоидной, адреналовой и гонадной систем.⁵

Диагноз гипофизита следует рассмотреть у пациентов с центральным гипотиреозом, характеризующимся низким уровнем свободного тироксина и низким или нормальным уровнем ТТГ.⁷¹ Данные лабораторных и визуализационных исследований указывают на гипофизит в случае дефицита хотя бы одного гормона гипофиза и аномалий по данным магнитно-резонансной томографии или в случае дефицита двух и более гормонов гипофиза при наличии симптомов.¹¹ Данные магнитно-резонансной томографии могут включать диффузное увеличение гипофиза, увеличение воронки, гомогенную или гетерогенную контрастность гипофиза после введения гадолиния, — эти признаки могут быть выявлены еще до проведения лабораторных исследований или возникновения симптомов.⁷²

Надпочечниковая недостаточность, развивающаяся в результате ИКТ-индуцированного гипофизита, обычно необратима и требует пожизненной гормонозаместительной терапии.⁷¹ Восстановление после вторичного гипотиреоза и гипогонадизма было описано с частотой от 6 до 64 % и от 11 до 57 % соответственно.⁷¹ Ретроспективное исследование 25 пациентов с поздними стадиями меланомы и ипилimumабиндуцированным гипофизитом установило, что терапия высокими дозами стероидов не повышала частоту разрешения гипофизита и не уменьшала время до разрешения.⁷³ При оценке влияния дозы глюкокортикоидов на выживаемость у 98 пациентов с меланомой и ипилimumабиндуцированным гипофизитом было установлено, что лица, получавшие низкие дозы глюкокортикоидов (максимальная средняя дневная доза 7,5 мг преднизолона в течение первых 2 мес после постановки диагноза), имели лучшие показатели общей выживаемости и более длительный эффект терапии, чем пациенты, которым были назначены высокие дозы.⁷⁴ Эта разница сохранялась и после поправок на другие прогностические факторы, включая функциональное состояние и уровни лактатдегидрогеназы. При высоких дозах стероидов восстановления функции гипофиза не было отмечено. Кроме того, пациенты с развившимся гипофизитом, которые получали лечение высокими или низкими дозами глюкокортикоидов, имели лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с теми, которые лечились ипилimumабом, но не имели гипофизита.⁷⁴ Необходимы дополнительные исследования для выяснения влияния высоких доз глюкокортикоидов на клинические исходы гипофизита. Поскольку имеющиеся данные не показали преимуществ высоких доз стероидов в восстановлении функции гипофиза, клинические руководства рекомендуют очень внимательно оценить возможные риски и пользу от их применения.¹⁰ Пациенты с жалобами на головные боли, с компрессивными симптомами или адреналовым кризом должны получать метилпреднизолон или преднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг ежедневно до исчезновения симптомов.⁵ При отсутствии подобных симптомов могут получать физиологические заместительные дозы.

Пациенты с гипофизитом должны наблюдаться у эндокринолога и получать гормонозаместительную терапию,

включая физиологические стероиды и гормоны щитовидной железы. Если одновременно присутствуют надпочечниковая недостаточность и гипотиреоз, то лечение следует начинать с назначения стероидов до заместительной терапии гормонами щитовидной железы, чтобы предотвратить развитие адреналового криза.¹¹ Пациентам с надпочечниковой недостаточностью необходимо разъяснить потенциальную опасность адреналового криза для жизни, их следует обеспечить ударными дозами гидрокортизона на случай инфекции, травмы или болезни.¹¹

Пневмонит

Пневмонит выступает наиболее распространенным проявлением легочной токсичности при терапии ИКТ.¹¹ Хотя общая частота пневмонита невелика, он является потенциально угрожающим жизни состоянием и должен быть заподозрен у всех пациентов с вновь возникшими респираторными симптомами. Метаанализ фатальных ИПЭ, связанных с использованием ИКТ, установил, что 35 % смертей при анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии оказались результатом пневмонита.²⁹ Частота заболевания несколько выше при анти-PD-1-монотерапии по сравнению с анти-CTLA-4-монотерапией и возрастает при двойном ингибировании контрольных точек.^{75,76} Результаты исследования, включавшего 915 пациентов с различными опухолями после анти-PD-1/анти-PD-L1-монотерапии или комбинированной терапии, показали общую частоту пневмонита у 5 % больных, при этом у 1–2 % развился пневмонит 3-й и 4-й степени тяжести.⁷⁵ Пневмонит, связанный с анти-PD-1/анти-PD-L1-терапией, встречается чаще и протекает более тяжело у пациентов с НМРЛ, нежели у лиц с меланомой. Так, метаанализ 20 исследований анти-PD-L1-терапии при меланоме и ПКР показал более высокую частоту пневмонита любой степени тяжести, а у пациентов с НМРЛ — 3-й степени и выше (4,1 и 1,8 % соответственно) по сравнению с пациентами с меланомой (1,6 и 0,2 % соответственно). Частота пневмонита любой степени тяжести (кроме 3-й и выше) была больше у пациентов с ПКР по сравнению с пациентами с меланомой.⁷⁶ Более высокий риск развития пневмонита у пациентов с НМРЛ объясняется наличием уже существующей патологии легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких и легочный фиброз. Еще один метаанализ 19 исследований PD-1- и PD-L1-терапии при НМРЛ установил, что частота пневмонита любой степени тяжести была выше при терапии ингибиторами PD-1, чем при терапии ингибиторами PD-L1 (3,6 % vs 1,3 % и 1,1 % vs 0,4 % соответственно).⁷⁷ Частота пневмонита также была выше у пациентов, ранее не получавших лечения, по сравнению с пациентами, проходившими повторный курс (4,3 % vs 2,8 %). Для установления факторов риска развития пневмонита, включая связь с курением, а также роль путей PD-1/PD-L1 в развитии пневмонита, необходимы более масштабные исследования.

Клиническая картина пневмонита разнообразна по тяжести и остроте дебюта.¹¹ У пациентов могут развиваться

кашель, боль в груди, хрипы, одышка, гипоксия и утомляемость. У некоторых симптомы отсутствуют, и диагноз ставится на основании визуализационных методов: в одном из исследований 33 % пациентов на момент постановки диагноза не имели симптомов.⁷⁵ В редких случаях гипоксия быстро прогрессирует, приводя к дыхательной недостаточности.¹⁰ Разнообразные методы визуализации предполагают включение криптогенной организуемой пневмонии, неспецифического интерстициального пневмонита или обычного интерстициального пневмонита/легочного фиброза.¹¹ Визуализационная картина криптогенной организуемой пневмонии чаще встречается у пациентов с НМРЛ и по сравнению с другими визуализационными вариантами чаще связана с необходимостью иммуносупрессии.⁷⁵ Кроме того, у лиц, проходивших анти-PD-1/анти-PD-L1- и анти-CTLA-4-терапию, были отмечены легочные и экстрапульмональные саркоиды, — их можно заподозрить, если при визуализации выявлены лимфаденопатия средостения и ворот легкого или ретикулонодулярные затемнения.¹¹ При ретроспективном анализе группы пациентов с различными опухолями, получавших анти-PD-1/анти-PD-L1 в виде монотерапии или в сочетании с анти-CTLA-4-терапией, среднее время до развития пневмонита составило 2,8 мес, хотя разброс был достаточно велик — от 9 дней до 19,2 мес.⁷⁵ Комбинированная терапия была связана с более ранним дебютом.

С учетом разнообразной клинической и визуализационной картины, а также возможности быстрого развития дыхательной недостаточности настороженность по поводу пневмонита следует проявлять у всех пациентов, проходящих терапию ИКТ, при появлении респираторных симптомов. При наличии высокого риска развития легочных ИПЭ необходимо оценить респираторную функцию пациентов до начала терапии.⁵ Клинические руководства рекомендуют одновременное использование антибиотиков широкого спектра действия и иммунодепрессантов во время обследования из-за возможного наложения клинической картины пневмонита и инфекции.^{9, 11} В случае развития пневмонита 2-й степени тяжести и выше следует приостановить лечение ИКТ и проконсультироваться с пульмонологом по поводу проведения бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа, а также назначить высокие дозы стероидов, — в этом случае может потребоваться госпитализация.^{9, 11}

Сведения о результатах лечения стероидорефрактерного пневмонита ограничены. Важно рассмотреть возможность дополнительной иммуносупрессии (инфликсимаб, циклофосфамид или микофенолата мофетил).^{5, 9–11} В самом крупном ретроспективном анализе, включавшем пациентов с ИКТ-индуцированным пневмонитом, 5 из 12 пациентов с пневмонитом ≥ 3 -й степени тяжести получали инфликсимаб или инфликсимаб и циклофосфамид в дополнение к высоким дозам стероидов.⁷⁵ Никто из пациентов не выжил: 3 смертельных случая были вызваны инфекцией, развившейся вследствие длительной иммуносупрессии,

1 — непосредственно пневмонитом и 1 — прогрессированием рака. Оптимальный выбор, время и длительность иммуносупрессии при ИКТ-индуцированном пневмоните остаются предметом исследований.

Ревматологическая токсичность

Недостаток информации о распространенности ревматологических ИПЭ среди пациентов, получающих терапию ИКТ, затрудняет разграничение этих побочных эффектов и других мышечно-скелетных патологий при наличии их высокой исходной частоты. В системном обзоре ревматологических и мышечно-скелетных ИПЭ, который включал 33 клинических исследования, 3 обзорных исследования и 16 описаний отдельных случаев и наблюдений, отмечено, что частота артралгии составила от 1 до 43 %, миалгии — от 2 до 20 %, — это подчеркивает значительную вариабельность симптомов и диагнозов ревматологических ИПЭ.⁷⁸ Из включенных в обзор исследований только в двух использовалась комбинированная терапия, поэтому не было возможности изучить связь между различными режимами лечения и развитием ревматологических ИПЭ.

Картина ревматологических ИПЭ разнообразна и включает артрит, который может проявляться серонегативной спондилоартропатией, полиартритом мелких суставов кистей рук, напоминающим ревматоидный артрит, реактивным артритом крупных суставов, который может встречаться в сочетании с конъюнктивитом и увеитом.¹¹ Другие ревматологические ИПЭ включают «сухой синдром» (ксерофтальмию), миозит, напоминающий полимиозит, гигантоклеточный артериит, ревматическую полимиалгию, системную красную волчанку и саркоидоз.⁷⁸ После прекращения блокады ИКТ симптомы могут сохраняться.⁷⁸ Ретроспективный анализ 30 пациентов с различными опухолями, у которых развился ИКТ-индуцированный воспалительный артрит, показал, что симптоматическая картина варьировала в зависимости от режима терапии.⁷⁹ У пациентов, получавших комбинированную терапию, чаще развивались артрит коленного сустава и состояние, напоминающее реактивный артрит, кроме того, у них ранее отмечались другие ИПЭ. У пациентов, получавших монотерапию, чаще наблюдалось вовлечение мелких суставов и реже — другие ИПЭ.

Особое внимание и настороженность в отношении риска развития ревматологической токсичности необходимо проявлять при появлении у пациентов острых мышечно-скелетных симптомов, таких как эрозия и необратимое поражение суставов, развивающихся в течение нескольких недель.¹¹ При ревматологической токсичности 1-й степени тяжести необходим прием нестероидных противовоспалительных препаратов, если нет улучшений, назначается преднизолон. При токсичности 2-й степени и выше необходимо назначение преднизолона, пациент должен постоянно наблюдаться у ревматолога. Дополнительная иммуносупрессия, включая метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид

или антицитокинную терапию, может назначаться при рефрактерности к стероидам.¹¹ Тоцилизумаб, антитело к рецептору IL-6 – препарат, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения ревматоидного артрита и юношеского идиопатического артрита, в настоящее время изучается в целях использования в терапии ревматологических ИПЭ. При наблюдении 3 пациентов с метастатической меланомой и развившимся тяжелым ИКТ-индуцированным полиартритом у всех было отмечено значительное клиническое улучшение, а у одного из них в дополнение – продолжительный противоопухолевый ответ после лечения тоцилизумабом.⁸⁰

Редкие иммуопосредованные токсические эффекты

Неврологическая токсичность

Анализ базы данных фармаконадзора показал, что общая частота неврологических ИПЭ составила 0,93 % у пациентов с меланомой, проходивших лечение ниволумабом в комбинации с ипилимумабом или без него.⁸¹ Средний период до дебюта составлял 45 дней, время до разрешения симптомов – 32 дня. Из 43 наблюдавшихся 2/3 имели неврологические проявления 3-й и 4-й степени тяжести, в одном случае энцефалит оказался фатальным. Еще один анализ базы данных фармаконадзора установил различную частоту развития неврологической токсичности в зависимости от класса иммуопрепаратов.⁸² Например, тяжелая миастения (*myasthenia gravis*) ассоциировалась с анти-PD-1/анти-PD-L1-терапией. Неинфекционный энцефалит/миелит чаще наблюдались при анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии, чем при анти-CTLA-4-терапии, и при комбинированной терапии чаще, чем при монотерапии. Синдром Гийена–Барре и неинфекционный менингит были более распространены при анти-CTLA-4-терапии, чем при анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии, а также чаще встречались при комбинированной терапии, чем при монотерапии. Тяжелая миастения имела более раннее начало (в среднем через 29 дней) по сравнению с другими неврологическими токсическими эффектами (в среднем через 61–80 дней) и часто ассоциировалась с миокардитом и миозитом. Кроме того, тяжелая миастения была связана с более высокой летальностью по сравнению с другими неврологическими ИПЭ. Наибольшая летальность была отмечена у пациентов с тяжелой миастенией, ассоциированной с миозитом и миокардитом.

Клиническая картина неврологических ИПЭ может быть разнообразной, с потенциальным вовлечением любого отдела периферической или центральной нервной системы (ЦНС). Диагнозы могут включать аутоиммунный энцефалит, тяжелую миастению, синдром Гийена–Барре, периферическую нейропатию, синдром задней обратимой энцефалопатии, асептический менингит и поперечный миелит.¹¹ Для большинства неврологических ИПЭ характерна низкая степень тяжести. Более высокая частота ИПЭ

3-й и 4-й степени чаще отмечается при анти-CTLA-4-терапии (0,7 %), чем при анти-PD-1-терапии.⁸³

Диапазон дифференциальных диагнозов для пациентов, у которых развиваются неврологические симптомы на фоне терапии ИКТ, довольно широк: он включает ИПЭ, метастатическое поражение ЦНС или лептоменингеальное распространение, паранеопластические синдромы, дефицит витамина B₁₂ и диабетическую нейропатию. Из-за различных периодов дебюта и риска быстрого клинического ухудшения неврологические ИПЭ следует подозревать у пациентов с вновь развившимися неврологическими симптомами, при этом необходима консультация невролога сразу же после их появления.⁸⁴ У пациентов с неврологическими ИПЭ ≥ 2 -й степени тяжести лечение ИКТ должно быть приостановлено, на время проведения диагностических мероприятий следует назначить стероиды. Больные, которым из-за неврологических ИПЭ потребовалась госпитализация, должны наблюдаться у невролога.

При стероидорефрактерных реакциях или быстро прогрессирующей неврологической симптоматике может быть рассмотрено назначение дополнительно иммуносупрессивной терапии, хотя данные на этот счет ограничены и актуальные рекомендации основаны на описаниях отдельных случаев.⁸⁴ Опубликованы описания случаев успешного применения плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулина у пациентов с неврологическими ИПЭ.^{85–87} Натализумаб, антитело к $\alpha 4$ -интегрину, одобренный для лечения рассеянного склероза, был использован для лечения пациента с аутоиммунным энцефалитом с антителами анти-Nu после терапии ипилимумабом – ниволумабом.⁸⁸

Почечная токсичность

Согласно данным обзора опубликованных результатов исследований II и III фазы, которые включали сведения о случаях развития почечной токсичности, почечные ИПЭ составляют 2 % при ИКТ-монотерапии и 5 % при комбинированной терапии.⁸⁹ Более поздние исследования указывают на то, что частота острых повреждений почек при использовании ИКТ выше, чем сообщалось ранее, – это может быть результатом токсичности самих ИКТ или других более распространенных причин, например обезвоживания или действия иных препаратов, обладающих нефротоксичностью.⁹⁰ Дальнейшие исследования должны помочь прояснить реальную картину распространенности почечных ИПЭ. Клинические проявления варьируют и могут включать обострение гипертензии, нарушения электролитного равновесия, нарушения диуреза и повышение креатинина.⁹⁰

Острый интерстициальный нефрит (ОИН) является самой частой описываемой патологией.⁹⁰ При наблюдении 13 пациентов с гистологически подтвержденным ИКТ-индуцированным острым поражением почек ОИН представлял собой первичное проявление у 12 человек. У 1 пациента первичным проявлением была острая тромботическая микроангиопатия без признаков ОИН.⁸⁹

Другие описанные проявления включали болезнь минимальных изменений почек и волчаноподобный нефрит.⁹⁰ Почечная токсичность при терапии ипилимумабом развивается раньше (2–3 мес), чем при анти-PD-1-терапии (3–10 мес), однако в группе из 13 пациентов время начала варьировало от 21 до 245 дней, и 1 диагноз почечного ИПЭ был поставлен через 63 дня после последней дозы ИКТ.^{89, 90}

В ходе дифференциальной диагностики при подозрении на острое поражение почек у пациентов, получающих ИКТ, следует обратить внимание на наличие обезвоживания, сепсиса, влияние других лекарственных препаратов. Обследование включает анализ мочи и ультразвуковое исследование почек. При развитии нефротоксичности ≥ 2 -й степени тяжести терапию ИКТ необходимо приостановить, стероиды назначать при отсутствии другой явной причины.^{5, 11} Данные относительно эффективности глюкокортикоидов при лечении ИКТ-индуцированного ОИН ограничены. Так, например, наблюдение за небольшой группой пациентов показало в большинстве случаев восстановление почечной функции при терапии глюкокортикоидами, однако оптимальная доза и длительность лечения неизвестны.^{89, 90}

Офтальмологическая токсичность

Офтальмологическая токсичность встречается менее чем у 1 % пациентов, проходящих лечение ИКТ, и пока опубликованы только отдельные случаи описания подобных ИПЭ.⁹² Проявления варьируют и включают увеит, периферический язвенный кератит, синдром Фогта–Коянаги–Харада, хориоидальную неоваскуляризацию, ретинопатию, ассоциированную с меланомой, тиреоидассоциированную орбитопатию и идиопатическое воспаление глазницы.⁹² Медиана времени дебюта составляет 2 мес.⁹² Клиническая картина разнообразна: снижение зрения, мушки перед глазами или конъюнктивит.¹¹

Офтальмологическая токсичность часто встречается в сочетании с другими ИПЭ, в особенности с колитом. Проспективное исследование, включившее 745 пациентов, получавших анти-PD-1/анти-PD-L1-терапию, описывает всего 8 случаев развития офтальмологических ИПЭ.⁹³ Поскольку эти ИПЭ могут угрожать потерей зрения, пациенты с вновь развившимися симптомами должны быть направлены к офтальмологу. Токсичность 2-й степени тяжести лечится кортикостероидами местного действия, токсичность 3-й и 4-й степени часто требует назначения системных кортикостероидов.¹¹

Сердечно-сосудистая токсичность

Согласно данным ретроспективного и проспективно-мультицентрового регистра пациентов с ИКТ-индуцированным миокардитом частота этого заболевания составляет 1,14 % с медианой дебюта 34 дня.⁹⁴ Ранее проведенный анализ с использованием данных из базы фармаконадзора о пациентах, получавших ниволумаб с ипилимумабом или без него, выявил 18 случаев тяжелого медикаментозного

миокардита среди 20594 пациентов (0,09 %), причем чаще миокардит был выявлен при использовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба (0,27 %) в сравнении с монотерапией ниволумабом (0,06 %).²² Однако недавний обзор базы данных Всемирной организации здравоохранения показал тенденцию к увеличению числа зарегистрированных случаев ИКТ-индуцированного миокардита: в 2017 г. было отмечено 75 % случаев, и это позволяет считать, что более высокие показатели ИКТ-индуцированного миокардита в упомянутом выше мультицентровом регистре были ближе к действительности.⁹⁵ Предполагают, что увеличение частоты ИКТ-индуцированного миокардита связано с расширением использования ингибиторов ИКТ и улучшением диагностики. У пациентов с сердечной токсичностью часто наблюдаются сопутствующие тяжелые ИПЭ – из 101 пациента с миокардитом они были отмечены у 42 человек, самыми распространенными были миоцит (25 пациентов) и тяжелая миоастения (11 пациентов).⁹⁵

Клиническая картина сердечно-сосудистых ИПЭ разнообразна: это могут быть одышка, боль в груди или острый сердечно-сосудистый коллапс.¹¹ Сердечно-сосудистые ИПЭ могут включать миокардит, перикардит, сердечный фиброз, аритмии и вновь развившуюся сердечную недостаточность.¹¹ Миокардит может быстро стать фатальным. В мультицентровом регистре пациентов с ИКТ-индуцированным миокардитом у 16 из 35 больных развились тяжелые сердечно-сосудистые поражения в течение среднего периода наблюдения (102 дня), в том числе 6 смертей, 3 случая кардиогенного шока, 4 случая остановки сердца и 3 случая полной сердечной блокады, что подчеркивает угрожающий жизни характер этих ИПЭ и важность их тщательного мониторинга.⁹⁴

Клинические руководства рекомендуют электрокардиографическое исследование до начала терапии и определение уровня тропонина у всех пациентов, при этом оптимальная частота мониторинга тропонина неизвестна.^{10, 11} Диагностическая оценка пациентов с симптомами, свидетельствующими о возможных ИПЭ, включает электрокардиографию, определение тропонина, мозгового натрийуретического пептида, эхокардиографию и рентген грудной клетки.^{5, 9–11} Пациенты с подозрением на миокардит должны находиться под наблюдением мультидисциплинарной команды, кроме того, необходима срочная консультация кардиолога, поскольку миокардит может угрожать жизни. В случае подтверждения заболевания следует отменить ИКТ и назначить лечение высокими дозами кортикостероидов. Время начала терапии кортикостероидами определяется индивидуально, так как нет данных, определяющих порог (например, пороговый уровень тропонина) для начала приема кортикостероидов пациентами с подозрением на миокардит.¹¹ При ретроспективном анализе пациентов с ИКТ-индуцированной кардиотоксичностью полная обратимость желудочковой дисфункции была достигнута у 8 из 12 человек, лечившихся кортикостероидами, и у 1 из 6 человек, не получавших эти препараты.⁹⁶

Кроме того, в ретроспективном и проспективном мультицентровом регистре пациентов с ИКТ-индуцированным миокардитом более высокие начальные дозы стероидов ассоциировались с низким уровнем сывороточного тропонина и более низкими показателями основных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений.⁹⁴ Таким образом, клинические руководства рекомендуют начальную пульсовую дозировку метилпреднизолона (1 г/сут в течение 3–5 дней).⁵ Для нестабильных пациентов и больных, не отвечающих на терапию кортикостероидами, необходимо рассмотреть возможность дополнительной иммуносупрессии, хотя оптимальный препарат в данном случае неизвестен.⁹⁷ Можно использовать инфликсимаб, антицитотоксичный глобулин, внутривенный иммуноглобулин, микофенолата мофетил.⁹⁷ Было опубликовано описание случая разрешения стероидорефрактерного миокардита при использовании абатацепта, агониста CTLA-4.⁹⁸

Гематологическая токсичность

Гематологические ИПЭ являются достаточно редкими, тем не менее были описаны их различные проявления, в том числе гемолитическая анемия, эритроцитарная аплазия, нейтропения, тромбоцитопения, миелодисплазия, гемофилия А, апластическая анемия и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.^{11,99} При анализе базы данных Всемирной организации здравоохранения было найдено 168 описаний отдельных случаев гематологических ИПЭ, развившихся в результате использования ИКТ.⁹⁹ Самыми распространенными гематологическими ИПЭ оказались иммунная тромбоцитопеническая пурпура (68 случаев) и гемолитическая анемия (57 случаев), включая 4 случая одновременного развития этих ИПЭ. Медиана дебюта составила 40 дней. В обсервационном исследовании, включавшем 35 пациентов, получавших анти-PD-1/анти-PD-L1-терапию, частота гематологических ИПЭ составила <1 %, хотя большинство из них (77 %) были 4-й степени, и было зафиксировано 2 смерти, вызванные фебрильной нейтропенией.¹⁰⁰

Дифференциальный диагноз прогрессирующих цитопений учитывает прогрессирование рака, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга, желудочно-кишечное кровотечение и эффект воздействия других лекарственных препаратов. Клинические руководства рекомендуют лечение кортикостероидами по индивидуальным показаниям и консультацию гематолога.^{5,9–11}

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями или предшествующими иммуноопосредованными побочными эффектами

У пациентов, уже имеющих аутоиммунные заболевания или ИПЭ в анамнезе, существует риск обострения аутоиммунных реакций или повторного развития тех же ИПЭ, а также риск развития новых ИПЭ на фоне терапии ИКТ. Хотя таких пациентов исключали из клинических исследований, которые должны были привести к одобрению

препаратов FDA, эффективность и безопасность ИКТ в этих группах пациентов также оценивали. Так, из 30 пациентов с меланомой и ранее диагностированными аутоиммунными заболеваниями (в том числе 6 человек с ревматоидным артритом, 5 с псориазом, 6 с воспалительным заболеванием кишечника), которые лечились ипилимумабом, у 8 развилось обострение аутоиммунных реакций, и все они получали кортикостероиды.¹⁰¹ У 10 пациентов были отмечены ИПЭ от 3-й до 5-й степени тяжести, включая 1 случай смерти пациента с кожным псориазом от колита, однако у 15 из 30 пациентов не отмечалось ни серьезных ИПЭ, ни обострений. Еще одно из наблюдений включало 119 пациентов либо с аутоиммунными заболеваниями, либо с предшествующими серьезными ИПЭ на фоне ипилимумаба, которые получали анти-PD-1-терапию по поводу меланомы.¹⁰² Из 52 пациентов с аутоиммунными заболеваниями у 20 были выявлены случаи обострения, потребовавшие иммуносупрессии. Из них только 2 пациента прекратили лечение, однако у 15 возникли новые ИПЭ, и 4 из них прекратили лечение. Среди 67 пациентов, у которых ранее отмечались ИПЭ при лечении ипилимумабом, у 2 возник рецидив тех же ИПЭ и у 23 развились новые ИПЭ. Восемь пациентов прекратили лечение, смертельных случаев, связанных с терапией, зарегистрировано не было.

В ретроспективном когортном исследовании, включавшем 93 пациента с различными опухолями и предшествующими ИПЭ 2-й степени тяжести и выше при комбинированной или анти-PD-1/анти-PD-L1-монотерапии, у 17 из 40 человек, которые повторно получали анти-PD-1/анти-PD-L1-терапию, вновь появились те же ИПЭ, а у 5 пациентов развились новые ИПЭ.¹⁰³ Мультицентровой ретроспективный анализ 80 пациентов с меланомой, получавших анти-PD-1-монотерапию после того, как у них появились ИПЭ на фоне комбинированной терапии, показал рецидив ИПЭ у 18 % лиц и новые ИПЭ у 21 %.¹⁰⁴ Один рецидив 5-й степени тяжести (синдром Стивенса–Джонсона/токсический эпидермальный некролиз [SJS/TEN]) развился у пациента, у которого при комбинированной терапии была отмечена сыпь 2-й степени тяжести. Вариации в показателях ИПЭ в этих 2 исследованиях могут быть отражением различий в первоначальной иммунотерапии, приведшей к развитию ИПЭ, поскольку пациенты в исследовании Поллака и соавт. (Pollack et al.) переходили от комбинированной терапии к анти-PD-1-монотерапии, которая имеет более низкий профиль токсичности, в то время как в исследовании Симонаджо и соавт. (Simonaggio et al.) первоначальные ИПЭ были вызваны анти-PD-1-монотерапией, и в дальнейшем пациенты получали терапию того же класса. Исследования показали, что пациенты с тяжелыми ИПЭ при комбинированной терапии имели более высокие показатели ответа и лучшие клинические исходы без специального лечения (только наблюдение), в связи с чем клинические руководства рекомендуют рассмотреть возможность активного наблюдения пациентов в случае ответа опухоли на лечение или стабильного течения заболевания.^{5, 104}

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями или ранее возникавшими ИПЭ имеют широкий спектр патологических проявлений различной степени тяжести, поэтому для определения оптимального подхода к использованию ИКТ у этой категории больных необходимы длительные проспективные исследования. Клинические руководства рекомендуют отказ от использования ИКТ при ИПЭ 4-й степени (за исключением эндокринной токсичности, которая купируется физиологической гормонозаместительной терапией) и в случае ИПЭ 3-й степени тяжести при высоком риске развития легочной, печеночной, панкреатической, офтальмологической и неврологической токсичности.^{10, 11, 105} Данные говорят о том, что некоторые пациенты с аутоиммунными заболеваниями могут безопасно получать ИКТ, однако следует соблюдать осторожность, и лечение должно проводиться мультидисциплинарными командами, поскольку существует угроза тяжелых и фатальных исходов. Решение по поводу использования ИКТ в этой категории пациентов должно приниматься в зависимости от тяжести аутоиммунного заболевания или ИПЭ, пораженной системы органов, целей терапии, возможных альтернатив и ожидаемой клинической пользы от дополнительной терапии ИКТ.

Адоптивная клеточная терапия CAR-T-клетки

CAR-T-клетки — это аутологичные Т-клетки, генетически модифицированные таким образом, чтобы экспрессировать внутриклеточный домен Т-клеточного рецептора, соединенный с антигенсвязывающим доменом В-клеточного рецептора. При повторной инфузии в организм эти перепрограммированные Т-клетки распознают и атакуют опухолевые клетки, несущие опухоеспецифические антигены. Сейчас клиническое использование CAR-T-клеток связано с их нацеленностью на В-лимфоцитарный антиген CD19 при лечении гематологических злокачественных опухолей. Два CD19-специфичных CAR-T-клеточных продукта сейчас используются в клинической практике: тисагенлеклейсел, одобренный для лечения рефрактерного В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, и аксикабтаген силорейсел, одобренный для лечения рецидивов диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Исследования показали, что они могут вызывать длительную полную ремиссию у части пациентов.^{106–108} Из-за специфического профиля токсичности и потенциально угрожающих жизни ИПЭ, ассоциированных с лечением, терапия CAR-T-клетками доступна только в специализированных центрах после оценки риска и выбора стратегий для его возможного снижения.

Синдром высвобождения цитокинов

Синдром высвобождения цитокинов является результатом активации Т-клеток после связывания CAR-T-клеток со своими мишенями, он приводит к системному воспалительному ответу и является самым распространенным

побочным эффектом после инфузии CD19-специфичных CAR-T-клеток.¹⁰⁹ Активированные Т-клетки продуцируют цитокины и хемокины, такие как IL-2, растворимый IL-2R- α , IFN- γ , IL-6, растворимый IL-6R и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.⁸ Окружающие иммунные клетки, включая моноциты, макрофаги и дендритные клетки, также продуцируют цитокины, способствуя генерализованному состоянию иммунной активации.

Клинические исследования с участием взрослых пациентов и детей с различными гематологическими опухолями, которые получали CAR-T-клеточную терапию, показали разную частоту СВЦ: от 35 до 100 % варьировала частота СВЦ любой степени, тогда как частота тяжелого СВЦ составила от 1 до 28 %.¹⁰⁹ Отмеченные частота и степень тяжести существенно отличались в разных исследованиях в зависимости от различных категорий пациентов, разных видов опухолей, CAR-T-продуктов и систем градации СВЦ. Гораздо меньше известно о распространенности СВЦ при использовании CAR-T-клеток, мишенями которых являются другие антигены, помимо CD19, однако можно предположить, что использование различных таргетных антигенов и разных структур CAR-T-клеток может повлиять на риск развития СВЦ.¹¹⁰

Один из наиболее частых первоначальных симптомов — высокая температура, наличие которой необходимо для постановки диагноза СВЦ.¹¹¹ Другие неспецифические симптомы включают недомогание, миалгию, усталость и сыпь. СВЦ может быть самокупирующимся, может потребовать поддерживающей терапии, но может стать и жизнеугрожающим, поскольку капиллярная утечка способна привести к периферическим отекам и отеку легких, гипотензии, полиорганной недостаточности и циркуляторному коллапсу.^{8, 109}

СВЦ может развиваться через 1–14 дней после инфузии, время начала зависит от CAR-T-продукта и состояния больного.¹⁰⁹ У некоторых пациентов с тяжелым СВЦ клиническая картина напоминает гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или синдром активации макрофагов и характеризуется гепатоспленомегалией, дисфункцией печени, гиперферритинемией, гипофибриногенемией и коагулопатией.¹¹¹ Симптомы СВЦ представляют собой проявление мощного иммунного ответа, который может иметь множество причин, поэтому пациенты, получающие CAR-T-терапию, у которых развиваются симптомы, соответствующие СВЦ, должны пройти обследование, чтобы исключить другие причины повышения температуры, гипотензии и респираторной недостаточности, в том числе инфекции и прогрессирования опухоли.¹¹¹

Описано несколько факторов риска развития СВЦ. Различные технологии создания CAR-T-клеток могут повлиять на профили безопасности и эффективности. Частота СВЦ выше у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), нежели у больных неходжкинской лимфомой и хроническим лимфоцитарным лейкозом.¹⁰⁹ Клинические исследования CD19 CAR-T-клеток установили повышенную частоту СВЦ у пациентов с более высокой опухолевой нагрузкой при ОЛЛ и у пациентов, получавших более

высокие инфузионные дозы.^{112, 113} Однако на экспансию CAR-T-клеток *in vivo* влияют многие факторы, поэтому суммарная инфузионная доза может не соответствовать суммарной активной дозе, поскольку высокая опухолевая нагрузка может привести к усиленной антигенной стимуляции.

Согласованное клиническое руководство с рекомендациями по стандартизированной градации СВЦ было разработано Американским обществом трансплантологии и клеточной терапии на основе консенсуса, в нем тяжесть СВЦ определяется по степени гипотензии и гипоксии.¹¹¹ Поскольку лечение СВЦ зависит от степени тяжести, и многочисленные организации разработали свои системы градации до публикации согласованного клинического руководства, этот документ поможет стандартизировать лечение. Обзор системы градации представлен в табл. 2. Кроме того, опубликовано клиническое руководство NCCN с рекомендациями по лечению CAR-T-ассоциированной токсичности, включая СВЦ, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз/синдром активации макрофагов и нейротоксичность.⁵

Клиническое руководство NCCN рекомендует проводить оценку на СВЦ у пациентов, имеющих повышенный риск, по крайней мере 2 раза в день в дополнение к определению исходного уровня С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, последующие анализы СРБ и ферритина проводятся 3 раза в неделю в течение 2 нед после инфузии. СВЦ характеризуется повышенными уровнями СРБ, ферритина и других маркеров воспаления, включая IFN- γ , IL-6 и -10.^{109, 112, 113} Пациенты с СВЦ 1-й степени должны получать антибиотики широкого спектра действия и симптоматическую терапию в зависимости от пораженных органов. Пациенты с СВЦ 2-й степени лечатся тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг внутривенно, максимально 4 дозы, стероиды добавляются при токсичности 3-й и 4-й степени или в случае токсичности 2-й степени с персистирующей гипотензией после анти-IL-6-терапии.⁵

Тоцилизумаб является антагонистом рецептора IL-6, который, как было показано, приводит к быстрому разрешению CAR-T-индуцированного СВЦ и одобрен FDA для лечения тяжелого СВЦ на основе ретроспективного анализа 45 пациентов (медиана возраста – 12 лет), получавших CD19 CAR-T-клеточную терапию и тоцилизумаб для лечения СВЦ. Показатель ответа составил 69 %.^{116, 117}

Идеальное время для назначения тоцилизумаба, преимущества его раннего использования у пациентов с высоким риском, а также влияние этого препарата и стероидов на длительность ремиссии являются предметом исследований. Например, исследование 16 пациентов с В-ОЛЛ, получавших CD19 CAR-T-клеточную терапию, выявило аблацию CAR-T-клеток в периферической крови у 3 пациентов, которым начальная терапия СВЦ проводилась высокими дозами стероидов. Это позволяет предположить, что высокие дозы стероидов могут снизить эффективность CAR-T-клеточной терапии.¹¹³ Еще 3 пациента в качестве первичной терапии СВЦ получали тоцилизумаб, который привел к уменьшению симптомов в течение 1–3 дней, при этом не снизив экспансию CAR-T-клеток в периферической крови. У пациентов,

получавших высокие дозы стероидов, наблюдалось 5-кратное снижение уровня содержания CAR-T-клеток в костном мозге по сравнению с лицами, получавшими тоцилизумаб или поддерживающую терапию. В исследовании I фазы, изучавшем эффективность аксикаптагена силотейсела и включавшем 111 пациентов, 43 % больных получали тоцилизумаб и 27 % – глюкокортикоиды, при этом не было отмечено различий в показателях общего ответа.¹¹⁸

Для выяснения роли тоцилизумаба в предотвращении развития тяжелого СВЦ в недавнем исследовании, включавшем 78 пациентов с В-ОЛЛ в возрасте от 1 до 24 лет, единичная доза препарата назначалась во время первого эпизода повышения температуры больным с высокой опухолевой нагрузкой, которая, как известно, является фактором риска развития СВЦ.¹¹⁹ У пациентов наблюдалось клинически значимое улучшение, и это подтверждает, что раннее назначение тоцилизумаба может предотвратить развитие СВЦ высокой степени тяжести, не снижая эффективность лечения. Однако назначение тоцилизумаба может быть связано с развитием нейротоксичности. Были описаны случаи, когда тоцилизумаб приводил к быстрому разрешению гемодинамической нестабильности, но при этом вскоре после лечения тоцилизумабом у пациентов развивались нейротоксические симптомы.¹²⁰ Использование стероидов и тоцилизумаба для лечения СВЦ не сравнивалось в рандомизированных исследованиях, поэтому текущие клинические рекомендации основаны на доступных данных, которые значительно варьируют в зависимости от характеристик и статуса пациентов, вида рака, шкалы градации СВЦ, оценки ответа на терапию и использованного CAR-T-продукта.

Синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками

Синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками, может иметь различную клиническую картину, однако часто у пациентов наблюдается характерная эволюция неврологических проявлений.¹¹¹ Сначала у больных появляются тремор, дисграфия, легкая экспрессивная афазия, апраксия и нарушения концентрации. Экспрессивная афазия является типичным симптомом ICANS. В клиническом исследовании I фазы, включавшем взрослых пациентов с В-ОЛЛ, получавших CD19 CAR-T-клеточную терапию, экспрессивная афазия развилась у 21 из 22 пациентов с высокой степенью нейротоксичности и была самым ранним неврологическим симптомом у 19 из 22 больных.¹²¹ Экспрессивная афазия в течение нескольких часов прогрессировала до глобальной с трудностями как экспрессии, так и рецепции: пациенты были в сознании, но не могли говорить и воспринимать команды. Эта характерная особенность пациентов (немота и неспособность выполнять команды) отличает ICANS от других причин энцефалопатии. По мере прогрессирования нейротоксичности у пациентов развиваются субклинические и клинические судороги и (редко) диффузный отек мозга.¹¹¹ Были зафиксированы случаи фатального отека мозга.¹²² Симптомы обычно

Таблица 2. Обзор распространенных токсических эффектов Т-клеток с химерным антигенным рецептором

Токсические эффекты	Первоначальная оценка/мониторинг	Клиническая картина/симптомы	Диагностика	Градация
СВЦ	Мониторинг сердечной функции Ежедневный полный анализ крови Полная метаболическая панель, включая магний и фосфор; коагулограмма СРБ и ферритин до лечения и 3 раза в неделю в течение 2 нед В период наивысшего риска оценка СВЦ 2 раза в день	Высокая температура (жар) (необходима для постановки диагноза) Недомогание Миалгия Утомляемость Сыпь Отек легких Гипотензия Органная недостаточность Циркуляторный коллапс	Рассмотреть другие причины повышения температуры, гипотензии и респираторной недостаточности, включая инфекции и прогрессирование рака	1-я степень: жар ($t \geq 38^\circ\text{C}$) 2-я степень: жар и гипотензия, не требующая вазопрессорных средств, или гипоксия, требующая использования назальной канюли до 6 л/мин 3-я степень: жар и гипотензия, при которой необходимо 1 вазопрессорное средство, или гипоксия, требующая использования назальной канюли с высоким потоком, кислородной маски или маски Вентури 4-я степень: жар и гипотензия, при которой требуется более 1 вазопрессорного средства, не включая вазопрессин, и/или гипоксия, требующая вентиляции с положительным давлением
ГЛЦ/САМ	Мониторинг СВЦ, как указано выше	Рассмотреть возможность ГЛЦ/САМ при наличии следующих симптомов у пациентов с СВЦ: <ul style="list-style-type: none"> • быстрое повышение ферритина (>5000 нг/мл); • цитопении; • повышение уровней АСТ, АЛТ или билирубина ≥ 3-й степени; • повышение уровня креатинина ≥ 3-й степени; • отек легких ≥ 3-й степени; • гемофагцитоз в костном мозге или других органах 		
ICANS	Неврологическая оценка 2 раза в день, включая когнитивную и моторную функцию Рассмотреть возможность МРТ мозга до начала терапии	Тремор Дистрофия Экспрессивная афазия Апраксия Нарушения внимания Субклинические или клинические судороги Диффузный отек мозга	2-я степень и выше: МРТ мозга, ЭЭГ Оценка возможного седативного эффекта принимаемых препаратов	Градация ASTCT: <ul style="list-style-type: none"> • баллы ICE; • уровень сознания; • судороги; • моторная функция; • повышенное ВЧД/отек мозга; • степень присваивается на основе наиболее тяжелого эпизода, не объяснимого другими причинами
<p>Аббревиатуры: СВЦ – синдром высвобождения цитокинов; СРБ – С-реактивный белок; ГЛЦ/САМ – гемофагocитарный лимфоцитоз/синдром активации макрофагов; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭЭГ – электроэнцефалография; ВЧД – внутричерепное давление; ICANS – синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками; ASTCT – Американское общество трансплантологии и клеточной терапии; ICE – энцефалопатия, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками.</p>				

появлялись в период от 1 дня до 3–4 нед после CAR-T-инфузии.^{8, 115} В одноцентровом исследовании CAR-T-нейротоксичности у пациентов, получавших CD19 CAR-T-клеточную терапию для лечения В-ОЛЛ, неходжкинской лимфомы или хронического лимфоцитарного лейкоза, нейротоксичность ≥ 1 -й степени была отмечена у 40 % пациентов, медиана дебюта составила 4 дня после CAR-T-инфузии, медиана длительности обратимых нейротоксических симптомов – 5 дней.¹²³ Нейротоксичность с поздним дебютом (3–4 нед после CAR-T-инфузии) была описана у 10 % больных.⁸

Нейротоксические эффекты были описаны в клинических исследованиях многочисленных методов терапии иммунными эффекторными клетками, включая CD19 CAR-T-клетки, CAR-T-клетки, мишенями которых были другие антигены (не CD19), и терапию биспецифичными антителами.^{112, 118, 124, 125} В клиническом исследовании I фазы, включавшем 53 взрослых пациентов с В-ОЛЛ, получавших CD19 CAR-T-клеточную терапию, нейротоксичность 1-й и 2-й степени тяжести наблюдалась у 11 пациентов, нейротоксичность 3-й и 4-й степени – у 22.¹²¹ Частота нейротоксических эффектов в результате использования CAR-T-клеток, специфичных для антигенов солидных опухолей, изучена меньше и может варьировать в зависимости от таргетного антигена.

Несмотря на то что конкретные физиологические процессы, приводящие к развитию ICANS, неизвестны, был предложен потенциальный механизм его развития. Во-первых, нейротоксичность может быть результатом диффузии цитокинов в ЦНС. Повышенные уровни IL-6, -10, -15 и IFN- γ -индуцибельного белка были описаны у пациентов с нейротоксичностью высокой степени.¹²⁶ Во-вторых, к развитию нейротоксичности может привести миграция CAR-T-клеток в ЦНС. Например, в клиническом исследовании I фазы, включавшем 21 пациента (дети или взрослые относительно молодого возраста) с гематологическими видами рака, получавших CD19 CAR-T-клеточную терапию, более высокие концентрации CAR-T-клеток в спинномозговой жидкости были выявлены у пациентов с развившейся нейротоксичностью по сравнению с теми, у которых нейротоксических эффектов не было.¹¹⁴

Несколько исследований изучали факторы риска развития ICANS. Например, анализ неврологических проявлений у 133 взрослых, получавших CD19 CAR-T-клеточную терапию для лечения различных гематологических опухолей, установил, что нейротоксичность чаще развивалась у более молодых пациентов, у больных В-ОЛЛ, у лиц с более высокой опухолевой нагрузкой и у тех, кто получал высокие дозы CAR-T-клеток.¹²³ Более высокие дозы CAR-T-клеток ассоциировались с развитием более тяжелой нейротоксичности. Кроме того, сывороточные уровни цитокинов, включая IL-2, -6, -10, -15, IFN- γ , моноцитарный хемотаксический фактор 1, были выше в течение первых 36 ч после CAR-T-инфузии у тех пациентов, у которых впоследствии развилась нейротоксичность ≥ 4 -й степени. Это свидетельствует о том, что скорость повышения и пиковые уровни сывороточных цитокинов могут служить маркером для идентификации пациентов, имеющих наивысший риск

развития ICANS.¹²³ Исследование 53 пациентов с ОЛЛ выявило аналогичные факторы риска развития нейротоксичности, в том числе высокую опухолевую нагрузку, высокий уровень экспансии CAR-T-клеток *in vivo*, а также раннее и выраженное повышение уровня сывороточных цитокинов.¹²¹ Кроме того, прослеживалась связь между ICANS и СВЦ, и у всех пациентов с нейротоксичностью был отмечен СВЦ по крайней мере 1-й степени, который развился до появления ее первых симптомов.

Американским обществом трансплантологии и клеточной терапии было опубликовано клиническое руководство с рекомендациями по стандартизированной градации ICANS.¹¹¹ Эта система градации использует 10-балльную систему скрининга, шкалу оценки энцефалопатии, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy Score), для обеспечения объективной оценки частоты нейротоксичности, наблюдаемой при CAR-T-клеточной терапии. Обследование для выявления причин неврологических симптомов может включать магнитно-резонансную томографию головного мозга, электроэнцефалографию, консультацию невролога и детальный анализ назначенных препаратов, поскольку некоторые из них могут вызывать состояние седации.⁵ Данные исследований головного мозга чаще всего не выявляют патологии, хотя иногда могут быть диагностированы острые аномалии, особенно у пациентов с высокой степенью нейротоксичности.¹²³ В отличие от СВЦ, нейротоксичность не поддается лечению тоцилизумабом, и клиническое руководство рекомендует высокие дозы стероидов для пациентов с нейротоксичностью ≥ 2 -й степени тяжести с добавлением тоцилизумаба при сопутствующем СВЦ.^{5, 121, 123} Клинические рекомендации по оценке и снижению риска для доступных в настоящее время CAR-T-продуктов опубликованы и могут помочь в лечении нейротоксичности, на них следует ссылаться при применении данного вида терапии.

Выводы

Методы иммунотерапии рака, включая ингибиторы ИКТ и CAR-T-клеточные технологии, изменили картину терапии многих солидных и гематологических злокачественных опухолей. Клинические исследования продолжают расширять показания для использования этих видов терапии, а также изучают новые возможности для мобилизации иммунной системы на борьбу с раком. Активное применение иммунотерапии в клинической практике подчеркивает важность оценки и лечения связанной с ней токсичности. Необходимы дальнейшие исследования для разработки моделей стратификации риска и описания патофизиологии развития токсических эффектов, которые смогут улучшить существующие методы профилактики и лечения. Часто основой терапии токсических эффектов являются стероиды или иммунодепрессанты, и текущие исследования направлены на оценку влияния иммуносупрессии на эффективность противоопухолевой терапии.

Литература

- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-360.
- Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:41-62.
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515:568-571.
- Krieg C, Letourneau S, Pantaleo G, Boyman O. Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:11906-11911.
- Thompson JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(suppl 5):594-596.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol.* 2015;33:2092-2099.
- D'Aloia MM, Zizzari IG, Sacchetti B, Pierelli L, Alimandi M. CAR-T cells: the long and winding road to solid tumors. *Cell Death Dis.* 2018;9:282.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:47-62.
- Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl 4):iv264-iv266.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:1714-1768.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5:95.
- Li X, Shao C, Shi Y, Han W. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2018;11:31.
- Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol.* 2015;35(suppl):S185- S198.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252-264.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158-168.
- Feng T, Qin H, Wang L, Benveniste EN, Elson CO, Cong Y. Th17 cells induce colitis and promote Th1 cell responses through IL-17 induction of innate IL-12 and IL-23 production. *J Immunol.* 2011;186:6313-6318.
- Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer.* 2015;3:39.
- Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014;6:230ra245.
- Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series. *Am J Pathol.* 2016;186:3225-3235.
- Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28:583-589.
- Berner F, Bomze D, Diem S, et al. Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:1043-1047.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375:1749-1755.
- Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun.* 2016;7:10391.
- Johnson DB, McDonnell WJ, GonzalezEricsson PI, et al. A case report of clonal EBV-like memory CD4(+) T cell activation in fatal checkpoint inhibitor-induced encephalitis. *Nat Med.* 2019;25:1243-1250.
- Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13:211.
- Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5:1008-1019.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1345-1356.
- Shoustari AN, Friedman CF, Navid-Azarbaijani P, et al. Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma. *JAMA Oncol.* 2018;4:98-101.
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:1721-1728.
- Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015;33:3193-3198.
- Martins F, Sykiotis GP, Maillard M, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol.* 2019;20:e54-e64.
- Stroud CR, Hegde A, Cherry C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25:551-557.
- Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4:560-575.
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:49.
- Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting

- the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 2016;60:12-25.
36. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33:773-781.
 37. Hua C, Boussemaert L, Mateus C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016;152:45-51.
 38. Min Lee CK, Li S, Tran DC, et al. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: a retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1047-1052.
 39. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol*. 2017;44:158-176.
 40. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:345-361.
 41. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:406-417.
 42. Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and hepatic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19:3.
 43. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer*. 2018;6:103.
 44. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer*. 2018;6:37.
 45. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1695-1705.
 46. Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, et al. Outcomes of vedolizumab treatment in patients with immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis: a multi-center study. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:S58.
 47. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer*. 2019;7:93.
 48. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med*. 2018;24:1804-1808.
 49. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017;28:1368-1379.
 50. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018;38:976-987.
 51. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
 52. Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5591-5598.
 53. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Clin Oncol*. 2017;35:3851-3858.
 54. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:3815-3822.
 55. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018;68:1181-1190.
 56. Corrigan M, Haydon G, Thompson F, et al. Infliximab for the treatment of refractory immune-related hepatitis secondary to checkpoint inhibitors: a case report. *JHEP Rep*. 2019;1:66-69.
 57. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29:e237-e240.
 58. Barroso-Sousa R, Barry WT, GarridoCastro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4:173-182.
 59. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51:145-156.
 60. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbe C, Hodi FS; MDX010-20 Investigators. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013;119:1675-1682.
 61. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:371-381.
 62. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:785-792.
 63. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy. *Cancer Immunol Res*. 2017;5:1133-1140.
 64. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep*. 2016;2016. doi:10.1136/bcr-2016-214603
 65. Khan U, Rizvi H, Sano D, Chiu J, Hadid T. Nivolumab induced myxedema crisis. *J Immunother Cancer*. 2017;5:13.
 66. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:614-620.
 67. Hurria A, Dale W, Mooney M, et al. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol*. 2014;32:2587-2594.
 68. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375:1845-1855.
 69. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-

- blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:611-622.
70. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 2017;58:70-76.
 71. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy—immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:195-207.
 72. Alessandrino F, Shah HJ, Ramaiya NH. Multimodality imaging of endocrine immune related adverse events: a primer for radiologists. *Clin Imaging.* 2018;50:96-103.
 73. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res.* 2015;21:749-755.
 74. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018;124:3706-3714.
 75. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35:709-717.
 76. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2:1607-1616.
 77. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials. *Chest.* 2017;152:271-281.
 78. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1751-1763.
 79. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:553-557.
 80. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, et al. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:2061-2064.
 81. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, et al. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis. *Oncologist.* 2017;22:709-718.
 82. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer.* 2019;7:134.
 83. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer.* 2017;73:1-8.
 84. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:659-668.
 85. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummla S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro Oncol.* 2014;16:589-593.
 86. Vallet H, Gaillet A, Weiss N, et al. Pembrolizumab-induced necrotic myositis in a patient with metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2016;27:1352-1353.
 87. Kim A, Keam B, Cheun H, Lee ST, Gook HS, Han MK. Immune-checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune encephalitis treated by steroid and intravenous immunoglobulin. *J Clin Neurol.* 2019;15:259-261.
 88. Hottinger AF, de Micheli R, Guido V, Karampera A, Hagmann P, Du Pasquier R. Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5:e439.
 89. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016;90:638-647.
 90. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol.* 2017;45:160-169.
 91. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:287-291.
 92. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol.* 2016;28:288-294.
 93. Bitton K, Michot JM, Barreau E, et al. Prevalence and clinical patterns of ocular complications associated with anti-PD-1/ PD-L1 anticancer immunotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2019;202:109-117.
 94. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1755-1764.
 95. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet.* 2018;391:933.
 96. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation.* 2017;136:2085-2087.
 97. Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Oncologist.* 2018;23:879-886.
 98. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *N Engl J Med.* 2019;380:2377-2379.
 99. Davis EJ, Salem JE, Young A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Oncologist.* 2019;24:584-588.
 100. Delaney N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* 2019;6:e48-e57.
 101. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol.* 2016;2:234-240.
 102. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017;28:368-376.
 103. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* Published online June 6, 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1022
 104. Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1

- in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29:250-255.
105. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 4):iv119-iv142.
 106. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:439-448.
 107. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45-56.
 108. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:31-42.
 109. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:e123-e127.
 110. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019;34:45-55.
 111. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:625-638.
 112. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371:1507-1517.
 113. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 1928z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014;6:224ra225.
 114. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2015;385:517-528.
 115. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest.* 2016;126:2123-2138.
 116. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368:1509-1518.
 117. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist.* 2018;23:943-947.
 118. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-2544.
 119. Kadauke S, Maude S, Gladney W, et al. Early administration of tocilizumab (Toci) for the prevention of grade 4 cytokine release syndrome (CRS) after CD19-directed CAR T-cell therapy (CTL019). *Cytotherapy.* 2019;21(suppl 5):e2-e3.
 120. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124:188-195.
 121. Santomaso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov.* 2018;8:958-971.
 122. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol.* 2017;35:3010-3020.
 123. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov.* 2017;7:1404-1419.
 124. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med.* 2016;8:355ra116.
 125. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:57-66.
 126. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Kte-C19 (anti-CD19 CAR T cells) induces complete remissions in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the pivotal phase 2 Zuma-1 [abstract]. 2016;128:LBA-6.

Брахитерапия: обзор для клиницистов

Сайрус Чаргари, MD, PhD^{1,2}; Эрик Дейч, MD, PhD^{1,3,4}; Пьер Бланшар, MD, PhD¹; Себастиан Гой, MD, PhD⁵; Элен Мартелли, MD, PhD⁶; Флоран Герен, MD, PhD⁶; Изабель Дюма, PhD¹; Альберто Босси, MD¹; Филипп Морис, MD, PhD^{5,7}; Акила Н. Вишванатан, MD, MPH⁸; Кристин Хайе-Медер, MD¹

¹Отделение лучевой терапии, Онкологический центр Гюстава Русси, Вильжюиф, Франция;

²Французская военная медицинская академия, Париж, Франция;

³Медицинский факультет, Университет Париж-Юг/Париж-Сакле, Париж, Франция;

⁴Отделение молекулярной радиотерапии 1030, Национальный институт здоровья и медицинских исследований (INSERM), Париж, Франция;

⁵Отделение хирургии, Онкологический центр Гюстава Русси, Вильжюиф, Франция;

⁶Отделение детской хирургии, Университетская больница Кремлин Бисетр, Кремлин Бисетр, Франция;

⁷Университет Париж-Юг/Париж-Сакле, Париж, Франция;

⁸Отделение радиоонкологии, Школа медицины Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2019; 69:386-401. © 2019 American Cancer Society.

Резюме. Брахитерапия, или контактная лучевая терапия – метод терапии лечения злокачественных опухолей с использованием закрытого источника высокоэнергетического ионизирующего излучения, который размещается в очаге опухоли или непосредственно рядом с ним. Это оптимальный инструмент локального облучения опухоли высокой дозой с наименьшим риском осложнений на нормальные ткани. Брахитерапия показана больным с различными локализациями в плане первичного или в составе комплексного лечения. Исходя из данных рандомизированных контролируемых клинических исследований, брахитерапия в основном показана в следующих случаях: 1) в качестве стандартного лечения в сочетании с химиолучевой терапией местно-распространенного рака шейки матки; 2) в плане адьювантной терапии рака эндометрия после хирургического лечения с целью снижения риска рецидива во влагалище; 3) при раке предстательной железы высокого риска для эскалации дозы облучения и улучшения выживаемости без прогрессирования; 4) у больных раком молочной железы при адьювантном ускоренном частичном облучении или в качестве буста ложа удаленной опухоли. В этом обзоре авторы представляют на обсуждение вопросы актуальности применения брахитерапии, клинические показания к ее проведению, уровни доказательности и результаты лечения в общем контексте использования лучевой терапии у онкологических больных.

Ключевые слова: брахитерапия, рак шейки матки, доказательная медицина, адаптивная брахитерапия под контролем визуализации, общая выживаемость, прецизионная медицина, рак предстательной железы, качество жизни, лучевая терапия, терапевтический индекс

Введение

Брахитерапия – метод контактного воздействия на опухоль путем внедрения закрытого радионуклидного источника непосредственно в патологический очаг с помощью специально разработанных видов аппликаторов или игл-интрастатов. Этот метод является частью противоопухолевой терапии с начала XX в. Через несколько лет после открытия радиоактивности Пьер Кюри и Александр Грэхем Белл независимо друг от друга наблюдали уменьшение злокачественных опухолей после внедрения радиоактивных источников непосредственно в опухолевую массу.¹ С середины XX в. брахитерапию применяли все более активно, а сейчас она используется в качестве самостоятельного метода в виде буста на ложе удаленной опухоли после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) опухолей, требующих для полного излечения высоких доз радиации.^{2–7}

Сегодня брахитерапию рассматривают как оптимальный инструмент с точки зрения приемлемости облучения для пациентов. Этот метод требует участия врачей разных специальностей для решения вопроса о показаниях для осуществления такого вида лечения и непосредственного проведения процедуры. В данном обзоре рассматриваются место брахитерапии в общей картине онкологической практики, ее потенциальные преимущества в плане улучшения

результатов лечения, повышения выживаемости и качества жизни пациентов, возможных осложнений, а также представлены экспертные оценки указанного вида терапии.

Брахитерапия: приемлемость для пациентов Лечебные возможности

Условно говоря, ЛТ назначается в 3 основных ситуациях: 1) в качестве куративного лечения (с или без химиотерапии); 2) как адъювантная терапия для снижения вероятности местных рецидивов после хирургического лечения; 3) в качестве паллиативного лечения симптоматических метастазов. Общая цель всех методов облучения — подведение высокой дозы в опухолевый очаг с минимальным воздействием на нормальные органы и ткани. Цепочки ДНК являются основной целью терапевтического облучения, поскольку при отсутствии репарации радиационное повреждение ДНК приводит к гибели клетки, нарушению клеточного цикла и изменениям микросреды. Терапевтический индекс облучения зависит от дифференцированного ответа опухолевой и здоровой ткани на дозу облучения, поскольку опухолевые клетки имеют сниженную способность к репарации ДНК по сравнению со здоровыми. Однако облучение опухолевой мишени может приводить к острым побочным эффектам со стороны органов риска и длительным функциональным нарушениям. Следовательно, идеальный метод состоит в том, чтобы доставить терапевтические дозы непосредственно в опухоль, при этом дозы должны быть такими, чтобы минимизировать повреждение органов риска.⁸

Существуют две принципиальные возможности доставки радиационной дозы к тканям: ДЛТ и брахитерапия. При ДЛТ, которая чаще всего применяется в онкологической практике, источник облучения находится вне тела пациента. Современные возможности ДЛТ включают ЛТ с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiotherapy), стереотаксическую ЛТ и протонную терапию. Все эти методы были разработаны для создания оптимального соотношения между дозой, получаемой опухолью, и нормальной тканью. Фундаментальное отличие брахитерапии заключается в том, что источник радиации имплантируется (или загружается через катетер) непосредственно в опухоль (интерстициальная брахитерапия) или располагается очень близко к ней (плезиотерапия). Имплантация проводится на основе клинических данных и методов визуализации. В некоторых ситуациях точное периоперативное введение и размещение катетера для облучения может потребовать участия других специалистов, например урологов, онкогинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, хирургов-онкологов, лучевых терапевтов, ортопедов, дерматологов. Такой мультидисциплинарный подход особенно необходим, когда доступ к таргетному опухолевому очагу затруднен без эндоскопического сопровождения (например, при опухоли пищевода или эндобронхиальных опухолях) или опухоль расположена вблизи высокочувствительных/жизненно важных органов.

Во время или сразу после имплантации выполняется контрольная визуализация с целью дальнейшей оптимизации дозиметрического планирования заданной дозой облучения на объем опухоли с минимальным воздействием на органы риска. Суммарная доза может доставляться к опухолевому объему при помощи: 1) постоянного облучения дозами низкой мощности (low-dose-rate brachytherapy); 2) импульсного низко-интенсивного облучения с импульсами каждый час в течение нескольких дней или 3) облучения несколькими фракциями с высокой мощностью дозы (high-dose-rate brachytherapy). Могут быть использованы различные радиоизотопы, отличающиеся периодом полураспада и уровнем энергии; чаще всего в современной брахитерапии используют иридий-192, кобальт-60 и палладий-103.

Преимущества брахитерапии

Эффективность брахитерапии заключается в возможности подведения максимальных доз облучения непосредственно на опухолевый очаг из расположенного в непосредственной близости источника. Специфика этого метода заключается в том, что на некотором расстоянии от источника доза радиации быстро снижается, ограничивая ее воздействие на окружающие ткани. Преимущество брахитерапии состоит в резком градиенте радиационной дозы по сравнению с традиционным облучением из внешнего источника. Кроме того, нет необходимости в оценке дополнительной зоны неопределенности вокруг прицельного опухолевого объема. В самом деле, если опухоль сдвигается во время процедуры, радиационный источник сдвигается вместе с ней. Это отличает брахитерапию от ДЛТ, которая требует оценки дополнительных границ, связанных с потенциальным движением органа.⁹ Таким образом, брахитерапия сочетает в себе оптимальный градиент опухоли/нормальная ткань с минимальной общей радиационной дозой за пределами опухоли. Лечение может занимать несколько дней, в отличие от более длительного фракционного режима ЛТ, что клинически обосновано в случае быстро пролиферирующих опухолей для сокращения общей длительности лечения: таким образом обеспечивается контроль роста опухоли за счет ограничения возможностей для восстановления популяции опухолевых клеток.⁹ Дозиметрические исследования подтверждают, что брахитерапия является оптимальным инструментом с точки зрения возможности облучения опухоли высокими дозами и одновременно минимизации радиационной дозы для органов риска.^{10–12} Брахитерапия может быть использована в качестве самостоятельного метода или в комбинации с ДЛТ для увеличения дозы в локальном очаге при лечении запущенных первичных опухолей, требующих высоких радиационных доз для курации, например, рака шейки матки (РШМ) или рака предстательной железы (РПЖ).¹³

На рис. 1 показана специфичность брахитерапии в отношении распределения дозы. При доставке очень высоких доз нередко развиваются острые реакции (воспаление

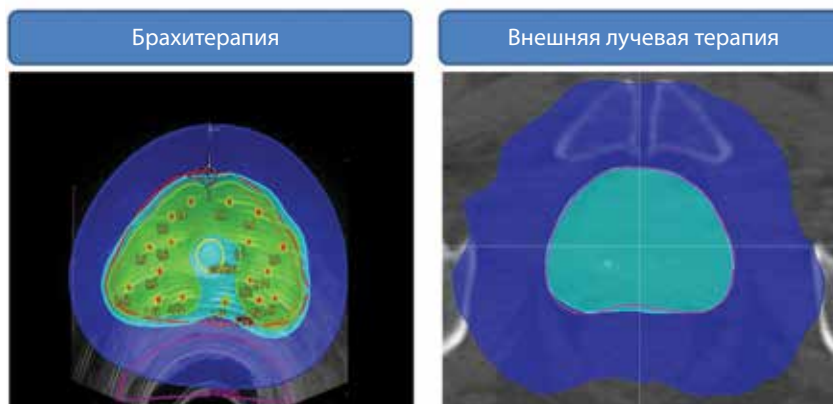


Рис. 1. Сравнение брахитерапии и дистанционной лучевой терапии при облучении бустом первичной опухоли на примере РПЖ. Показаны различия между брахибустом (слева) и технологией VMAT (справа) для реализации дозы 15 Гр. Зеленые, голубые и синие области показывают участки тела, получившие в итоге дозы 18, 14, 25 и 6 Гр соответственно. При дистанционном облучении ни один участок предстательной железы не получил дозу 18 Гр, в то же время площадь нормальной ткани, получившей дозу 6 Гр, значительно больше по сравнению с брахитерапией (442 vs 133 см³)

и раздражение в зоне облучения), которые могут варьировать от незначительных до интенсивных в зависимости от дозы, локализации опухоли и облучаемого объема. Как и при других инвазивных методах, существует риск инфекции и периоперационных болей. Однако значительное снижение объема облучения способствует улучшению долговременных функциональных исходов с потенциально меньшими фиброзными изменениями нормальных тканей (фиброзные изменения являются одним из механизмов органной дисфункции), чем при ДЛТ. Это приводит к сокращению числа осложнений в некоторых клинических ситуациях, например при опухолях головы и шеи, анальном раке или раке молочной железы (РМЖ).

Ограничения

Основным недостатком интерстициальной брахитерапии является ее инвазивный характер, требующий короткой хирургической процедуры для введения источника излучения или катетеров. Еще один важный момент – качество имплантации, которое является ключевым параметром терапевтического индекса. Неправильное размещение источника может привести к недостаточному уровню облучения опухоли или чрезмерной токсичности, если источник располагается близко к жизненно важным органам. Следует подчеркнуть важность личного опыта врача и соблюдение особого алгоритма проведения брахитерапии.¹⁴ Для выполнения процедуры, особенно ее сложных видов, требуются особые навыки, поэтому важно проследить связь между врачебным опытом и клиническими результатами.¹⁵ По обыкновению, зависимость результатов брахитерапии от наличия в лечебном центре специалистов и их квалификации (как и при хирургическом лечении) следует учитывать, хотя это не может служить препятствием для проведения брахитерапии в данном лечебном учреждении. С учетом как логистических проблем, связан-

ных с брахитерапией, так и высокого уровня профессионального мастерства, необходимого для имплантации источника, существует соблазн предложить пациенту альтернативный метод, менее сложный для выполнения.^{2,3} Все увеличивающаяся разница в размере страхового возмещения между высокотехнологичной ДЛТ и брахитерапией также создает финансовые стимулы в пользу первой.¹⁶

Улучшение терапевтического индекса при проведении брахитерапии в лечении рака шейки матки

Уровень доказательности

Согласно международным клиническим руководствам стандартом лечения местно-распространенного РШМ считается ДЛТ в сочетании с химиотерапией с последующим применением брахитерапии для увеличения суммарной очаговой дозы облучения первичной опухоли. Другие методы, включая неoadъювантную химиотерапию и радикальное оперативное лечение, как было показано в рандомизированном исследовании III фазы, менее эффективны, чем комбинация химиорадиотерапии и брахитерапии. В этом исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 69,3 % при использовании неoadъювантной химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением по сравнению с 76,7 % при использовании химиорадиотерапии в сочетании с брахитерапией (относительный риск [ОР] 1,38; $P=0,038$). Более того, в 45 % случаев пациентам, получавшим неoadъювантную химиотерапию, потребовалась послеоперационная ЛТ из-за наличия неблагоприятных прогностических факторов и риска локорегионарных рецидивов.¹⁷

Еще одно исследование, проведенное Европейской организацией по изучению и лечению рака (European Organization of Research and Treatment of Cancer – EORTC), сравнивало оба подхода, но его окончательные результаты

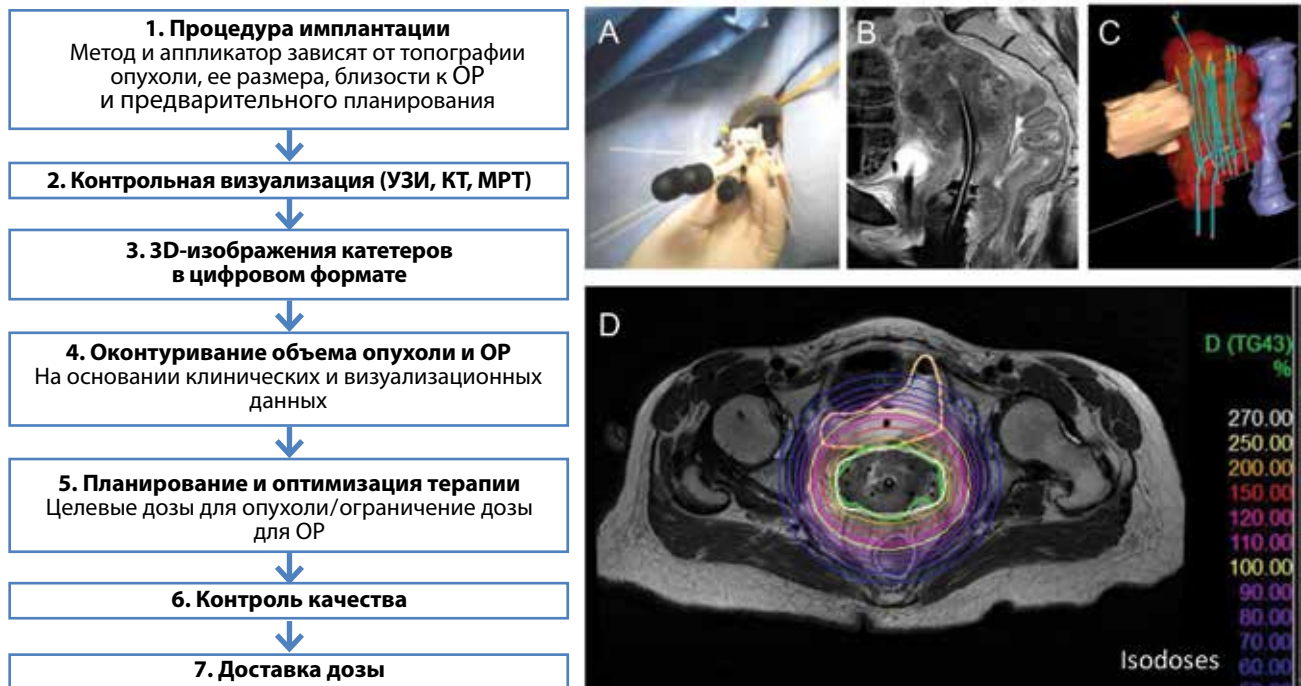


Рис. 2. Пример последовательных шагов при проведении брахитерапии: (А) процедура имплантации; (В) визуализация; (С) 3D-изображения катетеров в цифровом формате и оконтуривание объема опухоли и органов риска; (D) планирование и оптимизация лечения, контроль качества и доставка дозы. **Аббревиатуры:** ОР – органы, подверженные риску; УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография

еще не опубликованы.¹⁸ Предварительные данные о токсичности показали, что кратковременные серьезные побочные эффекты чаще наблюдались в группе «неoadъювантная химиотерапия + хирургическое лечение» и были в основном связаны с системной химиотерапией.¹⁹

Практические аспекты

Процедура брахитерапии заключается во введении пластиковой трубки в полость матки и аппликатора – в полость влагалища. Эта процедура выполняется под общей или спинальной анестезией, поскольку требует расширения цервикального канала. Разработка современных аппликаторов облегчила имплантацию игл для воздействия на инфильтративный рост опухоли за пределы шейки матки, вовлекающий параметрий. После имплантации источники с непостоянным излучением автоматически помещаются в аппликатор в соответствии с индивидуальным планом лечения. Исторически брахитерапия базировалась на двухмерных радиографических изображениях, поэтому распределение дозы было возможно только по периметру опухоли. Появление компьютерной томографии и магнитного резонанса (МР) позволило получать трехмерные изображения и составлять план лечения и дозного распределения с учетом объемной конфигурации опухоли.^{20–22} Пример последовательных шагов в процедуре брахитерапии показан на рис. 2. Существуют рекомендации по унификации процедуры. Кроме того, появились новые кон-

цепции, учитывающие регрессию опухоли в процессе лечения.²³ Терапевтический индекс у пациентов с местно-распространенным РШМ увеличился после пошагового процесса усовершенствования качества процедуры (рис. 3).^{2, 3, 17, 20–26} Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее брахитерапию под визуальным контролем со стандартной брахитерапией с обычным радиографическим контролем при местно-распространенном РШМ, сейчас набирает участников.²⁴ Хотя такой дизайн исследования затрагивает некоторые этические вопросы и может считаться анахронизмом, оценка новой технологии в проспективном рандомизированном исследовании является обязательной.

Результаты

Усовершенствованные возможности брахитерапии позволили достигать в опухоли на запущенных стадиях дозы от 85 до 90 Грэй (Гр) для достижения местного контроля за опухолевым ростом >90%.²⁰ В то же время дозы облучения органов, находящихся в зоне риска (прямая кишка, мочевого пузырь, сигмовидная кишка), были значительно снижены, и сейчас существует возможность поддерживать показатель абсолютного риска развития тяжелых осложнений для этих органов на уровне <5%.²⁰ Несмотря на то что современная брахитерапия существенно сократила частоту тяжелых осложнений для мочевого и желудочно-кишечного тракта, долговременные последствия полного курса лечения

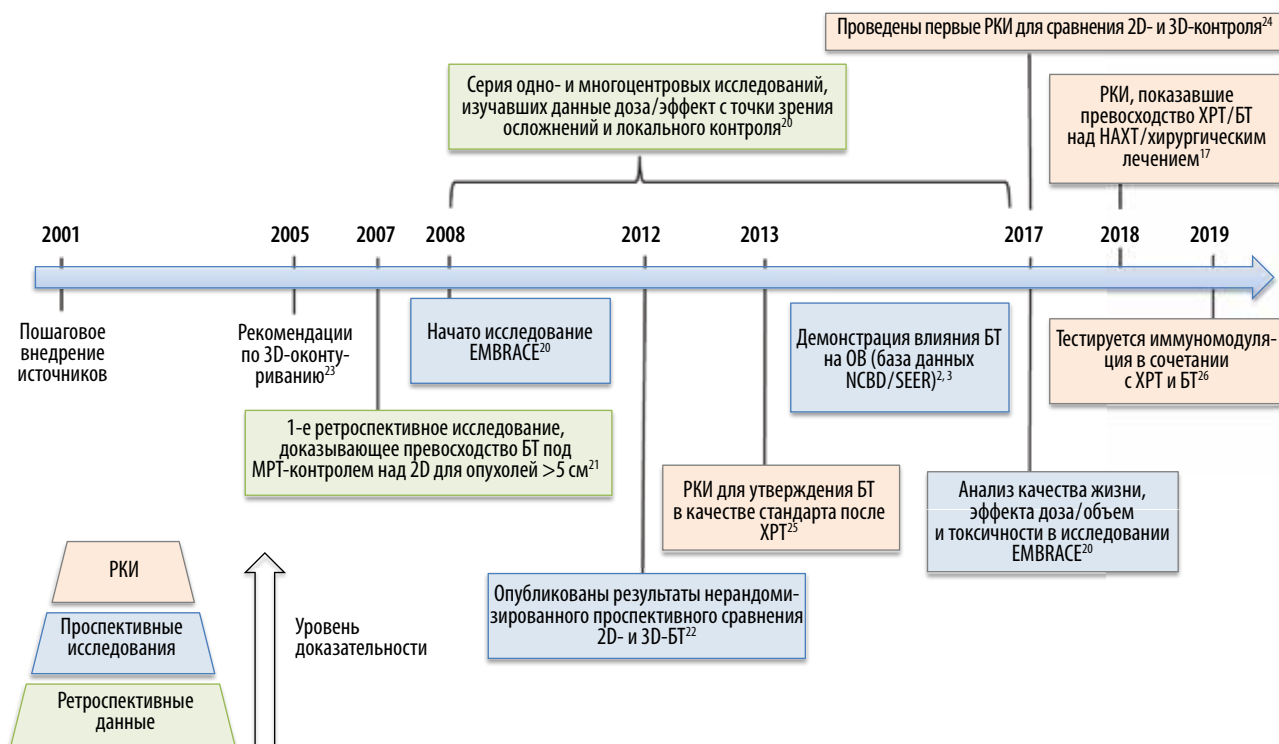


Рис. 3. Постепенное увеличение терапевтического индекса у пациенток с местно-распространенным раком шейки матки после брахитерапии с пошаговым усовершенствованием метода и повышением качества процедуры. **Аббревиатуры:** РКИ – рандомизированные клинические исследования; ХРТ – химиоррадиотерапия; БТ – брахитерапия; НАХТ – неoadъювантная химиотерапия; ОВ – общая выживаемость; NCBD/SEER – Национальная онкологическая база данных (США)/База данных «Наблюдение, эпидемиология, конечные результаты»

(химиоррадиотерапия плюс брахитерапия) остаются проблемой, которую необходимо изучать мультидисциплинарно с привлечением гинекологов, психологов и сексологов. Осложнения включают развитие искусственной менопаузы, стерильность, снижение либидо, а также различные влагалищные симптомы. Действительно, при использовании ДЛТ яичники, матка и стенки влагалища рассматриваются как часть прицельного объема облучения из-за риска диссеминации опухолевых клеток. В продолжающихся в настоящее время исследованиях изучается возможность минимизации риска влагалищного стеноза, диспареунии и ухудшения качества жизни. Обычно после курса лечения рекомендуют использование влагалищных расширителей и/или гормональной заместительной терапии для профилактики развивающихся осложнений.

Соответствие стандартам

Несмотря на прекрасные результаты лечения с помощью современной брахитерапии, в последнее время наблюдается тенденция к ее замене дистанционным облучением с помощью новых установок. Эта тенденция ассоциируется с повышенным риском местных рецидивов и более низкой выживаемостью при данном заболевании.^{2,3} Анализ Национальной онкологической базы данных

(National Cancer Database) показал, что использование брахитерапии для лечения местно-распространенного РШМ снизилось с 96,7 % в 2004 г. до 86,1 % в 2011 г. Показатели опухолеспецифической выживаемости после корректировки по всем другим прогностическим факторам были значительно хуже среди женщин, не получавших брахитерапию.³ Использование этого метода наиболее значительно снизилось в небольших онкологических центрах. Расширенный анализ баз данных в Соединенных Штатах, включавший тысячи больных, показал, что менее 1/3 пациенток, лечившихся от местно-распространенного РШМ, получали терапию, соответствующую всем трем критериям качества: общему времени лечения (которое является независимым прогностическим фактором местного контроля опухолевого процесса), использованию брахитерапии и сопутствующей химиотерапии.^{27, 28} При этом факторы, связанные с высокой вероятностью лечения в соответствии со стандартами качества, включают лечение в крупных и научных центрах, наличие частной медицинской страховки и более высокий уровень дохода. Общая выживаемость была выше среди пациенток, получавших брахитерапию (OR 0,554; $P < .001$).²⁷ Эти данные указывают на то, что неравенство доступности медицинской помощи, соответствующей

Таблица 1. Основные показания для брахитерапии

Локализация опухоли	Показания и квалификационные критерии (по NCCN 2019)
Шейка матки	Без вовлечения матки: местно-распространенный рак, стандартный буст; ранние стадии, буст после ДЛТ у неоперабельных пациентов После операции: в сочетании с ДЛТ при положительных краях резекции
Эндометрий	Адьювантная терапия после хирургического стадирования: возможна/рекомендована (в зависимости от числа факторов риска) при стадии по FIGO IA, G1-2 в случае факторов риска (возраст >60 и/или ЛВИ); рекомендована при стадии IA, G3 и стадии IB, G1-2; рекомендована при стадии II, G1-2 (\pm ДЛТ); показана в сочетании с ДЛТ в качестве буста при облучении культи влагалища у пациенток с высоким риском (стадии по FIGO IB, G3) или при поздних стадиях заболевания. У неоперабельных пациенток: бустер как опция в сочетании с ДЛТ
Предстательная железа	Монотерапия (НД): терапевтическая опция: 1) пациенты с очень низким риском с ОПЖ ≥ 20 лет (T1c, ШГ ≤ 6 , ПСА <10 нг/мл; <3 положительных биопсий, ≤ 50 % опухолевых клеток в каждом образце, плотность ПСА 0,15 нг/мл/r); 2) пациенты с низким риском с ОПЖ ≥ 10 лет (T1-T2a, ШГ ≤ 6 , ПСА <10 нг/мл); 3) пациенты с благоприятным промежуточным риском (1 фактор промежуточного риска [T2b-T2c или ШГ 3 + 4 = 7 или ПСА 10-20 нг/мл] и >50 % положительных клеток). Буст-облучение (ВД ли НД) после ДЛТ (\pm АДТ): 1) неблагоприятный промежуточный риск (2 или 3 фактора промежуточного риска: T2b-T2c или ШГ 3 + 4 = 7, или ПСА 10-20 нг/мл, и/или 1 из следующих факторов: ШГ 3 + 4; ≥ 50 % положительных клеток); 2) группа высокого риска с ОПЖ ≥ 5 лет или наличие симптомов (T3a или ШГ 8 или 4 + 5 = 9 или ПСА >20 нг/мл); 3) группа очень высокого риска с ОПЖ ≥ 5 лет или наличие симптомов (T3b-T4, первичный паттерн Глисона 5 или более 4 биопсий с ШГ 8-10)
Молочная железа	Адьювантное APBI: 1) пациентки старше 50 лет с ИПК ≤ 2 см, с отрицательными краями резекции ≥ 2 мм, без ЛВИ, ЭР-положительный, BRCA-отрицательный рак; 2) пациентки с низкой промежуточной ядерной степенью ПК <i>in situ</i> $\leq 2,5$ см, с отрицательными краями резекции ≥ 3 мм на скрининге. Буст-облучение ложа опухоли после облучения всей молочной железы в случае факторов местного рецидива после органосохраняющей операции
Аббревиатуры: ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия; НД – низкодозное облучение; ВД – высокодозное облучение; ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни; ШГ – шкала Глисона; ПСА – простатспецифический антиген; АДТ – андрогенная депривационная терапия; ИПК – инвазивная протоковая карцинома; ЭР – эстрогеновый рецептор; NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная всеобщая онкологическая сеть); FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация акушерства и гинекологии); G (grade) – степень злокачественности; APBI – accelerated partial breast irradiation (ускоренное частичное облучение молочной железы).	

стандартам качества (включая брахитерапию), значительно снижает вероятность излечения, хотя нельзя полностью исключить воздействие других (известных или неизвестных) искажающих факторов. Тесное сотрудничество между клиническими и научными центрами, имеющими штат специалистов в области брахитерапии, позволит обеспечить высокое качество медицинской помощи всем онкологическим больным.

Брахитерапия в онкологической практике

Основные области применения

Помимо РШМ основными показаниями к применению брахитерапии являются рак эндометрия, РПЖ и РМЖ (табл. 1). Для этих видов опухолей уровень доказательности основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований,^{4-6, 14, 25, 28-47} которые наряду с другими показателями включали общую выживаемость и качество жизни (табл. 2).^{4-6, 16, 25, 30, 32-42, 47-52}

Рак эндометрия

При раке эндометрия послеоперационная брахитерапия заключается во введении аппликатора в полость влагалища для локального облучения купола культи влагалища и 2-3 см верхней трети влагалища на глубину до 5 мм. Лечение обычно проводится амбулаторно 3-4 фракциями. Цель – полное уничтожение остаточных опухолевых клеток в куполе влагалища и профилактика рецидивов. Поскольку облучаемый объем невелик и доза радиации достаточно низкая, лечение обычно хорошо переносится и дает незначительные и быстро проходящие острые побочные эффекты (проктит, цистит, влагалищные выделения). Лучевая толерантность брахитерапии выше, чем в случае адьювантной ДЛТ тазовой области, при которой облучаются значительная часть кишечника и мочевой пузырь. Преимущества брахитерапии после хирургического лечения подтверждены высокодоказательными клиническими исследованиями, целью которых была

Таблица 2. Основные рандомизированные исследования III фазы, оценивающие место брахитерапии в онкологии (исследования, сравнивающие различные фракционные схемы, не включены)

Показания	Число пациентов	Лечение	Результаты	Ссылка
Супратенториальная злокачественная астроцитома	140	ДЛТ 50 Гр, 25 фракций ± временные стереотаксические импланты I ¹²⁵ (min периферическая опухолевая доза 60 Гр)	Медиана выживаемости 13,8 мес vs 13,2 мес ($P = .49$)	Laperriere 1998 ³⁵
Местно-распространенная карцинома носоглотки (исследование IAEA)	247	Индукционная ХТ, затем ХРТ ± БТ-бустер	Нет преимуществ в 3-летней БРВ; нет увеличения токсичности 3–4-й степени	Rosenblatt 2010 ³¹
Уvealная меланома (исследование COMS)	1317	I ¹²⁵ БТ vs энуклеация	Нет различий в выживаемости между БТ и энуклеацией	COMS 2006 ³⁶
Саркома мягких тканей после полной резекции	164	Адьювантная БТ (имплант Ir ¹⁹² , 42–45 Гр за 4–6 дней) vs без дальнейшего лечения	Показатель 5-летнего актуарного локального контроля: 82 % vs 69 % в пользу БТ ($P = .04$); не влияет на локальный контроль у пациентов с низкоккачественными опухолями; не влияет на метастазирование и ОСВ	Pisters 1996 ³⁷
РПЖ низкого риска	165	Роботизированная простатэктомия vs БТ	Нет различий в б/х БРВ; более высокий показатель IPSS и контроль мочеиспускания в группе БТ в первые 6 мес ($P < .05$), но ниже показатель сексуальной потенции ($P < .05$)	Schluskel 2018 ⁴⁸
РПЖ стадии T1–T3, ПСА <50 нг/мл (93 % промежуточно-высокий риск)	216	ДЛТ 55 Гр в 20 фракций vs ДЛТ, затем ВД БТ (2 × 8,5 Гр)	БТ улучшает б/х и клиническую БРВ (31 % снижение риска рецидива; $P = .01$; тяжелые поздние уринарные и ректальные осложнения сходные)	Hoskin 2012 ⁴ , Hoskin 2013 ⁴⁹
РПЖ промежуточного и высокого риска (исследование ASCENDE-RT)	398	12 мес АДТ, ДЛТ таза (46 Гр), затем ДЛТ-бустер до 78 Гр vs НД БТ-бустер ПЖ	7-летняя б/х БРВ в пользу БТ-бустера (86 % vs 75 %; ($P < .001$); острые и поздние ГУ-осложнения выше после НД-бустера; нет различий в показателях эректильной дисфункции	Morris 2017 ⁶ , Rodda 2017 ³⁰
cT2–cT3, хирургически стадированный РПЖ без вовлечения лимфоузлов	104	ДЛТ (40 Гр/20 фракций) с имплантом иридия (35 Гр) vs только ДЛТ (66 Гр/33 фракции)	Б/х контроль лучше при БТ-бустере (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,31–0,88); нет различий в ОБ, ОСВ и метастазировании	Dayes 2017 ⁵ , Sathya 2005 ⁵⁰
ИПК низкого риска и ПК <i>in situ</i> после органосохраняющей операции (исследование GEC-ESTRO)	1184	Облучение всей молочной железы vs интерстициальное мультикатетерное APBI	Нет различий в локальных рецидивах; 5-летние поздние кожные реакции 2–3-й степени: 3,2 % при APBI vs 5,7 % при ДЛТ ($P = .08$); лучший симптоматический контроль через 3 мес после APBI	Polgar 2017 ⁵¹
ИПК молочной железы T1–T2 ≤3,5 см, N0–N1 инвазия, возраст ≥45 лет (исследование TARGIT-A)	3451	Облучение всей молочной железы vs ИОЛТ (± ДЛТ всей молочной железы в зависимости от окончательного диагноза)	Показатель рецидивов 3,3 % после ИОЛТ по сравнению с 1,3 % после ДЛТ ($P = .42$); кожные осложнения 3–4-й степени значительно снизились в TARGIT	Vaidya 2014 ⁴⁷
РМЖ ранней стадии (исследование ELIOT)	1305	После органосохраняющей операции облучение всей молочной железы vs ИОЛТ	Более частые ипсилатеральные рецидивы в течение 5 лет после ИОЛТ (4 % vs 9,3 %, 95 % ДИ 3,3–26,3); нет различий в ОБ; меньше кожных побочных эффектов после ИОЛТ ($P = .0002$)	Veronesi 2013 ⁵²
Местно-распространенный РШМ, стадии IB2–IIB	211	ХРТ (50,4 Гр) с цисплатином и гемцитабином, затем БТ-бустер или радикальная гистерэктомия + диссекция лимфоузлов	ВБП и ОБ сходные, нет различий в частоте рецидивов	Cetina 2013 ²⁵
Местно-распространенный РШМ, стадии IB2–IIB	635	Неоадьювантная ХТ (карбоплатин/паклитаксел), затем радикальная гистерэктомия vs стандартная ХРТ + БТ	5-летняя БРВ выше в группе стандартного лечения (69,3 % vs 76,7 %; $P = .038$), без влияния на 5-летнюю ОБ	Holschneider 2019 ¹⁶

Окончание табл. 2

Показания	Число пациентов	Лечение	Результаты	Ссылка
Рак эндометрия высокого промежуточного риска, стадии I–IIA, после хирургического лечения (исследование PORTEC-2)	427	Адьювантная ДЛТ vs вагинальная БТ	Нет различий в ОБ и БРВ; острые и тяжелые побочные эффекты (1–2-й степени) ниже в группе вагинальной БТ (12,6 % vs 53,8 %)	Nout 2010 ⁴⁰ de Boer 2015 ⁴¹
Карцинома эндометрия умеренного риска, хирургически стадированная (шведское исследование)	527	Адьювантная вагинальная БТ vs вагинальная БТ + ДЛТ	5-летние локорегионарные рецидивы выше в группе вагинальной БТ (1,5 % vs 5 %, $P=0,01$); не влияет на ОБ; GI/ГУ-осложнения выше после ДЛТ, влияет на качество жизни	Sorbe 2012 ³⁹ Sorbe ⁴²
НМРЛ, стадии I–IIIB с эндобронхиальной опухолью в проксимальных дыхательных путях	95	ДЛТ ± эндобронхиальная БТ (2 × 7,5 Гр на 1 см)	Добавление БТ было безопасным и обеспечило восстановление легкого после коллапса, что привело к временному уменьшению диспноэ	Langendijk 2001 ³⁸
Злокачественные билиарные стриктуры	42	Чрескожный стент, затем внутрипросветная БТ Ir ¹⁹² и ДЛТ vs только стент	ОБ в пользу чрескожной БТ: 298 vs 387,9 дня ($P < 0,05$)	Valek 2007 ³²
Паллиативная терапия неоперабельных пациентов с торакоэзофагеальной плоскоклеточной карциномой (исследование IAEA)	232	ВД БТ + ДЛТ vs только ВД БТ	Облегчение дисфагии, облегчение симптомов после комбинированной терапии через 200 дней после рандомизации ($P = 0,19$)	Rosenblatt 2010 ³³
Плоскоклеточная карцинома пищевода	103	ДЛТ ± БТ-бустер	Нет различий в 5-летней ОСВ (27 % vs 38 %); ОСВ улучшилась в группе БТ у пациентов с протяженностью опухоли <5 см	Okawa 1999 ³⁴

Аббревиатуры: ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; ХРТ – химиорадиотерапия; БТ – брахитерапия; БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОСВ – опухолеспецифическая выживаемость; ОБ – общая выживаемость; РПЖ – рак предстательной железы; ПСА – простатспецифический антиген; РМЖ – рак молочной железы; ПК – протоковая карцинома; ИПК – инвазивная протоковая карцинома; РШМ – рак шейки матки; ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ВД – высокодозная БТ; НД – низкодозная БТ; GI – гастроинтестинальный; ГУ – генитоуринарный; б/х – биохимический; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого. IAEA (International Atomic Energy Agency) – Международное агентство по атомной энергии; COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) – коллаборативное исследование меланомы глаза; APBI (accelerated partial breast irradiation) – ускоренное частичное облучение молочной железы; IPSS (International Prostate Symptom Score) – Международная шкала симптомов предстательной железы.

разработка эффективной альтернативы стандартной ЛТ, которая позволила бы снизить частоту осложнений. Два рандомизированных исследования изучали возможность замены послеоперационной ДЛТ только брахитерапией культы влагалища при эндометриальном раке промежуточного риска.^{39, 40} ДЛТ снижает частоту рецидивов в области таза по сравнению с брахитерапией сводов влагалища, однако не продемонстрировала преимуществ в отношении увеличения общей выживаемости. Кроме того, ДЛТ приводила к ухудшению качества жизни и общего состояния здоровья. Негативные последствия ДЛТ были в основном связаны с осложнениями со стороны кишечника.^{40, 43} Эти рандомизированные исследования показали улучшенные результаты послеоперационного лечения при применении брахитерапии. При раке эндометрия промежуточного риска (I стадия и 1–2-я степень злокачественности по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии [FIGO], инвазия миометрия ≥ 50 % без вовлечения лимфоваскулярного пространства) сейчас рекомендуется послеоперационная брахитерапия культы влагалища

для снижения риска влагалищных рецидивов при относительно небольшом числе осложнений. При наличии неблагоприятных факторов (вовлечение лимфоваскулярного пространства и/или опухоли 3-й степени злокачественности) клинические руководства включают пункт о проведении хирургического стадирования: если было проведено хирургическое стадирование с удалением лимфоузлов и получен отрицательный ответ, рекомендуется проведение только брахитерапии культы влагалища, чтобы избежать осложнений со стороны кишечника, которые обычно ассоциируются с ДЛТ. В других случаях по-прежнему рекомендуется проведение ДЛТ с целью снижения числа местных рецидивов.^{43, 44} Брахитерапия культы влагалища также показана на более поздних стадиях (вовлечение шейки матки или параметрия или опухоли высокой степени злокачественности) для достижения высокого контроля опухолевого роста в сочетании с ДЛТ (с химиотерапией или без нее). Таким образом, современная терапия рака эндометрия зависит от специфики ситуации и является частью мультимодального подхода, направленного

на снижение осложнений без уменьшения выживаемости. III фаза исследования PORTEC-4 (Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma – Послеоперационная лучевая терапия рака эндометрия) оценит возможности проведения адьювантной терапии при раке эндометрия высокого промежуточного риска на основе молекулярного профиля опухоли.⁴⁵ Таким образом, при выборе дополнительного лечения рака эндометрия с учетом риска прогрессирования и возможных осложнений необходимо тесное сотрудничество радиотерапевтов и онкогинекологов, чтобы перейти от стандартного подхода к рискадаптированным стратегиям.

Рак молочной железы

Ускоренное частичное облучение молочной железы (accelerated partial breast irradiation – APBI) подходит в качестве адьювантного метода для отдельных пациенток. Оно выполняется перед операцией или после нее и заключается в размещении временного источника радиации в пределах опухолевого ложа – для снижения риска локальных рецидивов с помощью облучения только ложа удаленной опухоли и в пределах здоровой ткани при органосохраняющей операции. По сравнению с облучением всей молочной железы этот метод сокращает курс стандартного лечения (5–7 нед) и позволяет избежать облучения соседних здоровых тканей молочной железы, кожи, легких и сердца. Опубликованные результаты исследований содержат противоречивые данные о безопасности APBI при использовании различных подходов (включая интраоперационную ЛТ и 3D-конформную лучевую терапию с разочаровывающими косметическими результатами и более частыми ипсилатеральными рецидивами).^{46, 47, 52} В отличие от результатов APBI с дистанционным облучением, в одном рандомизированном исследовании проведено сравнение APBI с применением брахитерапии и облучением всей молочной железы у пациенток с ранними стадиями РМЖ низкого риска после органосохраняющей операции, которое показало не меньшую эффективность брахитерапии при оценке показателей 5-летней безрецидивной и общей выживаемости.⁷ Поздняя токсичность и косметические результаты были сходными, при этом после проведения APBI с помощью внутритканевой брахитерапии было значительно меньше кожных побочных эффектов 2-й и 3-й степени и не отмечалось ухудшения качества жизни.^{53, 54} Данные этого исследования говорят в пользу стандартного применения APBI на базе внутритканевой мультикатетерной брахитерапии у пациенток с РМЖ низкого риска после органосохраняющей операции со свободными краями резекции и без вовлечения лимфоваскулярного пространства.

Важное значение также имеет снижение поздних токсических эффектов в сочетании с более приемлемым методом лечения. Анализ стоимости лечения при сравнении облучения всей молочной железы с двумя методами APBI, показал, что облучение всей молочной железы является наименее затратным для системы здравоохранения

в целом, однако оба метода APBI были дешевле непосредственно для самого пациента.⁵⁴ Одной из особенностей применения APBI-брахитерапии является то, что она требует тесного сотрудничества с хирургами для обеспечения точного попадания дозы облучения на место первоначальной локализации удаленной опухоли. Кроме того, не все пациентки являются потенциальными кандидатами для этой процедуры, и помимо гистопатологических характеристик опухоли, приведенных в табл. 1, следует учитывать расстояние до кожи (чтобы избежать телеангиэктазий из-за высокодозных рукавов вблизи источников), до ребер (чтобы не допустить редких случаев повреждений и перелома ребер), а также анатомические особенности пациентки.

Рак предстательной железы

Брахитерапия с низкой мощностью дозы, при которой постоянные источники радиоактивного йода-125 размещаются в ткань предстательной железы (реже используют палладий-103), показана в качестве монотерапии пациентам с РПЖ низкого риска, которым требуется (или которые выбирают) активное лечение. Низкодозную брахитерапию назначают также пациентам с неагрессивными опухолями промежуточного риска (7 баллов по шкале Глисона, уровень простатспецифического антигена <10 нг/мл или 6 баллов по шкале Глисона и уровень простат-специфического антигена 10–20 нг/мл).⁵⁵ Этот метод имеет несколько преимуществ над другими: по сравнению с радикальной простатэктомией он достаточно прост и минимально инвазивен и может быть выполнен амбулаторно под спинальной анестезией с быстрым восстановлением и низкой частотой симптома подтекания мочи.⁵⁶

При РПЖ может выполняться высокодозная брахитерапия с введением в ткань железы высокоактивных источников иридия-192. Этот метод в основном используют в качестве буста в сочетании с ДЛТ, но монотерапия также считается безопасной и эффективной.⁵⁷ Брахитерапия позволяет использовать более высокие дозы облучения по сравнению с ДЛТ.⁵⁸ Существует достаточно данных, подтверждающих, что при РПЖ увеличение дозы связано с улучшением выживаемости без признаков биохимического прогрессирования опухоли.⁵⁹ На основании данных нерандомизированных и 1 рандомизированного исследования, включавшего небольшое число пациентов, можно сделать вывод, что брахитерапия с постоянными источниками в качестве монотерапии дает такие же результаты, как и радикальная простатэктомия, у мужчин с РПЖ низкого риска, при этом у пациентов реже наблюдаются ранние побочные эффекты в виде недержания и/или эректильной дисфункции.^{48, 60–62}

Обоснование исследования (a feasibility study) показало, что распределение пациентов в группы хирургического лечения и брахитерапии невозможно при использовании 2-ступенчатой рандомизации, что говорит о сложности сравнения обеих стратегий.⁶³ Помимо квалификационных критериев, связанных с опухолью, при планировании

лечения необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни, объем предстательной железы (<50 мм³) и наличие симптомов патологии мочевыводящей системы до лечения для достижения максимального терапевтического индекса. При наличии последних в выраженной форме хирургическое лечение может быть предпочтительным.

В трех рандомизированных исследованиях изучали эскалацию дозы во время проведения буста у пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска с использованием различных суммарных доз, фракционирования и разных методов андрогенной депривационной терапии (АДТ). Добавление брахитерапии к ДЛТ резко снизило частоту биохимических рецидивов, однако при этом не было отмечено улучшения общей и опухолеспецифической выживаемости или выживаемости без метастазирования.^{4-6, 30, 49} Наиболее крупное исследование ASCENDE-RT (Андрогенная супрессия в сочетании с элективной нодальной ЛТ с эскалацией дозы) включало 398 пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска, которые были рандомизированы либо в группу стандартной терапии (12 мес АДТ с облучением области таза до 46 Гр, затем ДЛТ-бустер с эскалацией дозы до 78 Гр), либо в экспериментальную группу с брахитерапевтическим бустом в виде имплантации постоянных источников в ткань предстательной железы. Это исследование показало, что возможность биохимических рецидивов при медиане наблюдения 6,5 года была вдвое выше среди пациентов, которым проводился буст-ДЛТ, в сравнении с пациентами, в лечении которых применялся брахитерапевтический буст.⁶ Что касается токсичности, 2 исследования, в которых использовался брахитерапевтический буст HDR, показали примерно одинаковую токсичность (осложнения со стороны мочевыводящих путей и кишечника) и качество жизни.^{49, 63}

В исследовании ASCENDE-RT не было различий между группами в частоте эректильной дисфункции, однако острые и поздние генитоуринарные осложнения чаще отмечались после брахитерапии, что свидетельствует о необходимости тщательного отбора пациентов с учетом наличия предшествующих симптомов, особенно при использовании постоянных имплантов.³⁰ Большое ретроспективное когортное исследование пациентов с суммой баллов 9 и 10 по шкале Глисона установило превосходство ДЛТ с брахитерапевтическим бустом и АДТ в отношении опухолеспецифической смертности и времени до появления отдаленных метастазов.⁶⁴ Согласно совместным клиническим рекомендациям Американского общества клинической онкологии/Онкологического сообщества Онтарио (American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario) брахитерапевтический буст должен быть предложен пациентам при соответствии определенным критериям.⁵⁵ Количество центров, использующих высокодозную брахитерапию, в последние годы возросло, в то время как частота применения ее в качестве единственного метода у пациентов с низким риском снизилась по сравнению с более дорогостоящими методами, например роботизированной хирургией, модулированной по интенсивности ЛТ,

протонной терапией или стереотаксической ЛТ.⁶⁵ Последний анализ показал, что брахитерапевтический буст при РПЖ снижал ожидаемые общие затраты на лечение за счет уменьшения частоты метастатического кастрационно-резистентного РПЖ, что позволяет избежать применения дорогостоящей системной таргетной терапии.⁶⁶ Брахитерапевтический буст предстательной железы является статистически менее затратным для страховой системы Medicare и онкологических центров, чем буст-облучение с использованием модулированной по интенсивности ЛТ ($P < .001$), и импланты для низкодозной брахитерапии обходятся дешевле, чем высокодозная брахитерапия ($P = .01$ и $P < .001$ соответственно).⁶⁷

Решение о выборе тактики и метода лечения следует принимать совместно с пациентом. Если лечение включает оперативное вмешательство, ДЛТ и брахитерапию, то для предоставления всей необходимой информации пациенту рекомендуется консультация со специалистом по брахитерапии. Особенно важно вовлечение в процесс лечения урологов, поскольку часто именно они направляют пациентов на ЛТ и в некоторых случаях непосредственно участвуют в имплантации источников в предстательную железу. Кроме того, их опыт может понадобиться при лечении генитоуринарных осложнений.

Острые осложнения после имплантации источников излучения включают изменения в показателях Международной шкалы симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) и задержку мочи. Хронические побочные эффекты в основном связаны с постоянными уринарными симптомами и эректильной дисфункцией. Может наблюдаться лучевой проктит, иногда требуется лазерное лечение ректальных телеангиэктазий. Необходимо оценить вероятность развития таких побочных эффектов, как недержание и эректильная дисфункция (после хирургического лечения), симптомы со стороны кишечника (после ДЛТ), проведя сравнение с другими методами лечения. Широкомасштабный опрос пациентов с локализованным РПЖ по поводу качества жизни показал, что при активном наблюдении радикальная простатэктомия ассоциировалась с более высокой частотой недержания мочи, брахитерапия – с усугублением обструкции мочевыводящих путей и раздражением, ДЛТ – с нарастанием симптомов со стороны кишечника (4,9 балла по IPSS; 95 % доверительный интервал [ДИ] – 2,4–7,4). В большинстве параметров средние показатели при активном наблюдении и лечении на протяжении 24 мес не отличались.⁶⁸

Органосохраняющая мультимодальная терапия

Брахитерапия может быть использована в качестве самостоятельного метода лечения небольших опухолей, доступных для имплантации под визуальным, мануальным или радиологическим контролем (рис. 4). Особенности брахитерапии делают ее оптимальным методом для консервативного лечения, позволяя избежать калечащих операций и при этом не ставя под сомнение возможность излечения.

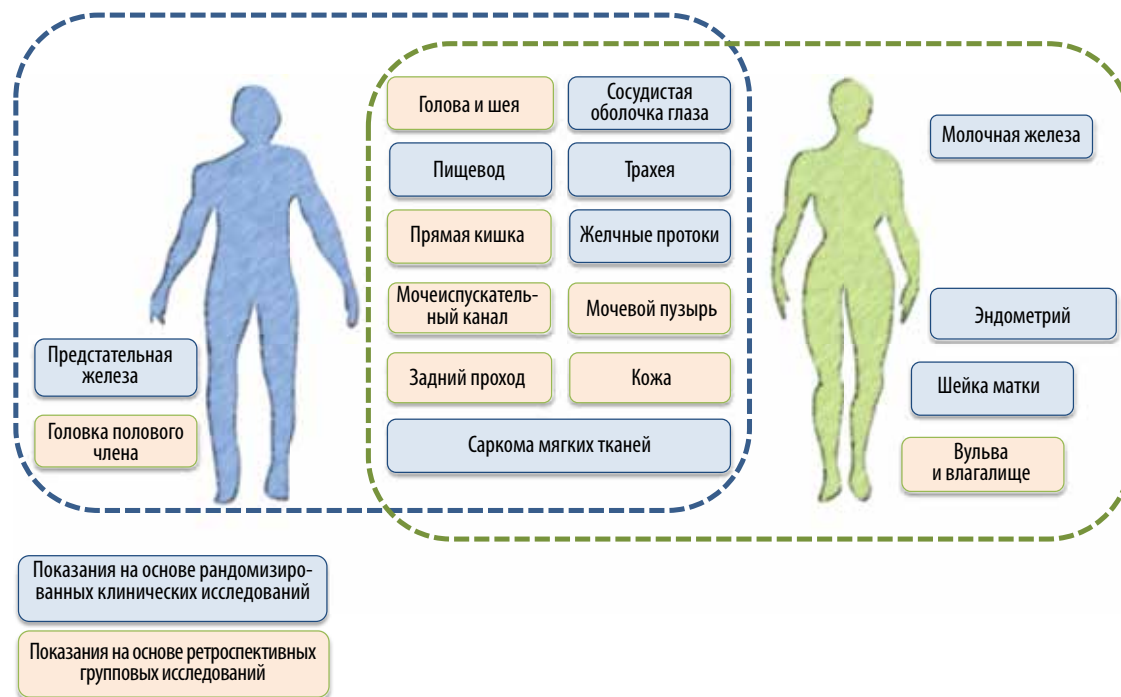


Рис. 4. Потенциальные показания для брахитерапии (с уровнем доказательности)

Как уже было отмечено, выбор метода, осуществление имплантации источников облучения, а также лечение осложнений и отдаленных последствий требуют участия врачей различных специальностей. Отдельные примеры приведены ниже.

Рак головки полового члена

Ретроспективный когортный анализ доказал, что высокие показатели 5-летнего наблюдения (>80 %) могут быть достигнуты при применении брахитерапии для лечения карцином головки полового члена, не инфильтрирующих пещеристые тела. Хотя процедура может быть пугающей для пациента, обычно она хорошо переносится, а острые побочные эффекты включают в основном мукозит и воспаление уретры. Брахитерапия позволяет сохранить

орган, поскольку единственной альтернативой может быть полная или частичная ампутация полового члена (рис. 5). Этот метод является частью мультимодального подхода, поскольку перед лечением требуется удаление крайней плоти, чтобы облегчить процедуру имплантации и снизить острые побочные эффекты; хирургическое исследование паховой области (биопсия сигнальных лимфоузлов или их удаление) может быть выполнено в рамках той же процедуры для окончательного стадирования опухоли и оценки регионарного риска. В самом крупном опубликованном анализе вероятность 5-летнего наблюдения составляла 82 % (95 % ДИ 76–88), и 75 % локальных рецидивов были успешно прооперированы с заживлением раны вторичным натяжением.⁶⁹ Поздние осложнения в основном

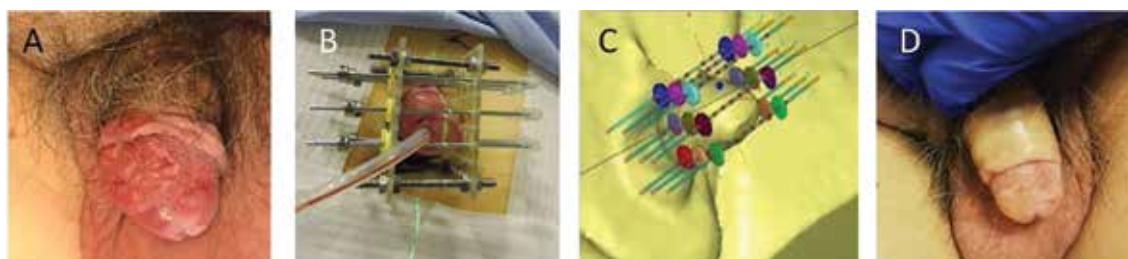


Рис. 5. Пример использования брахитерапии для консервативного лечения рака головки полового члена. На фото: (А) 82-летний пациент с плоскоклеточной карциномой головки полового члена T2N0; (В) после удаления крайней плоти и заживления раны выполнена брахитерапия с имплантацией 9 игл; (С) цифровое изображение катетеров; (D) пациент, получивший дозу 65 Гр, находится в полной ремиссии 9 мес без уринарных симптомов. Обоим пациентам лечение проводилось непрерывными импульсами каждый час в дозе 0,42 Гр за 1 импульс для минимизации риска отдаленных последствий

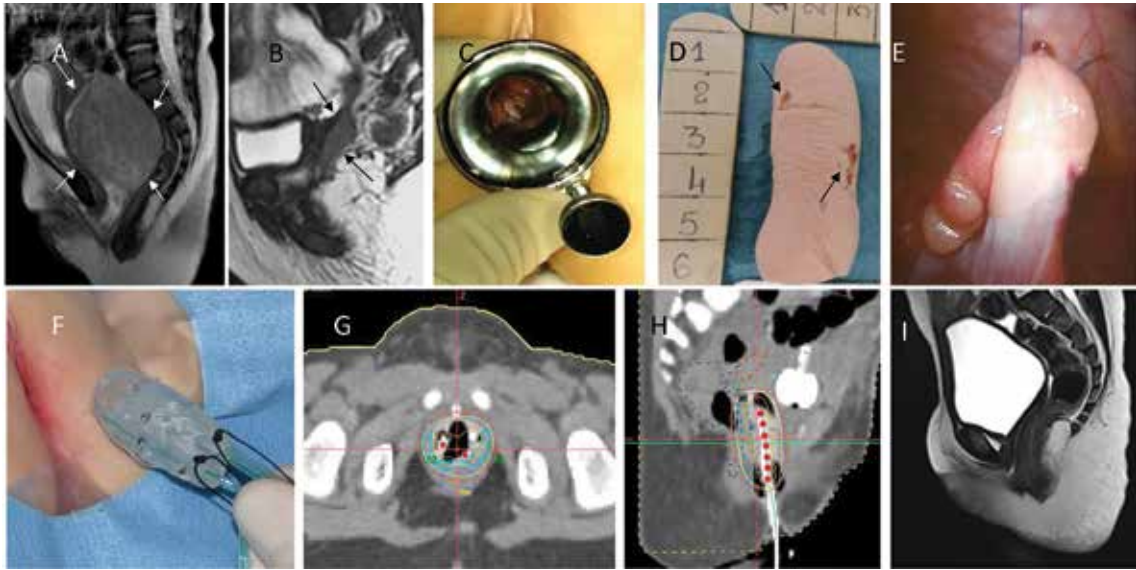


Рис. 6. Лечение с помощью брахитерапии вагинальной рабдомиосаркомы у 24-месячной девочки. На фото: (A) объемная вагинальная рабдомиосаркома на момент диагноза (стрелки); (B) хороший частичный ответ (стрелки) на магнитно-резонансной томографии после 6 курсов химиотерапии; (C) вагиноскопия под общей анестезией; (D) слепок влагалища, показывающий мультифокальное остаточное заболевание (стрелки); (E) лапароскопическая билатеральная транспозиция яичников, выполненная до брахитерапии; (F) введение во влагалище под общей анестезией изготовленной по слепку матрицы с размещением катетеров на месте остаточных опухолевых очагов; (G) компьютерная томография при распределении дозы со 100 % изодозой (желтая линия), охватывающей остаточную опухоль, облучение прямой кишки, мочевого пузыря и костных структур минимально; (H) сагиттальный срез; (I) полная ремиссия без серьезных осложнений спустя 2 года

представлены стенозом мочеиспускательного канала, потребовавшим расширения, и болезненными язвами с необходимостью ограниченного оперативного лечения у 7 % пациентов. По оценкам, вероятность сохранения полового члена у пациентов, преодолевших 5-летний рубеж выживаемости, составил 85 % (95 % ДИ 79–91). Данные о качестве жизни показали, что примерно 2/3 пациентов, получавших брахитерапию, продолжали вести половую жизнь, т. е. влияние лечения на функциональный результат было приемлемым.⁷⁰

Детская рабдомиосаркома

При лечении детей методами ЛТ особенно важно минимизировать интегральную дозу, чтобы избежать развития вторичных опухолей и воздействия радиации на костные структуры и рост, а также длительных последствий для желудочно-кишечного тракта. Развитие вторичного рака является одним из самых тяжелых побочных эффектов ЛТ у детей. Хотя воздействие современных методов радиотерапии на детский организм еще изучается, теоретические модели показывают, что ЛТ с модулируемой интенсивностью может повысить риск развития вторичных опухолей вследствие увеличения объема здоровой ткани, получающей низкие дозы радиации.⁷¹ Следовательно, облучаемый объем должен быть минимальным, и в этом контексте брахитерапия как метод с высокой эффективностью и приемлемым уровнем токсичности была предложена группой экспертов в качестве

составляющей мультимодальной консервативной стратегии лечения детей с рабдомиосаркомой мочевого пузыря и/или предстательной железы. Этот подход, сочетающий в себе хирургическую операцию и размещение катетеров в рамках той же процедуры, требует взаимодействия хирургов и брахитерапевтов.⁷² Для девочек с гинекологическими опухолями была предложена брахитерапия с транспозицией яичников, которая продемонстрировала очень высокие показатели при последующем наблюдении (рис. 6).⁷³

Анальный рак

При карциномах анального канала брахитерапия может быть использована в качестве локального облучения после ДЛТ у отдельных пациентов (при вовлечении менее половины окружности канала и глубине остаточной опухоли <5–10 мм). Цель — фокальное увеличение дозы без дополнительного облучения здоровой части анального канала для минимизации дисфункции сфинктера. Иглы имплантируют вдоль канала через промежностный доступ и фиксируют с помощью матрицы на коже промежности для удержания игл на месте во время всего периода лечения. Ретроспективный анализ, опубликованный в 2011 г, показал, что брахитерапия является оптимальным методом с точки зрения кумулятивного показателя частоты локальных рецидивов, однако проспективные исследования, которые подтвердили бы эти данные, не проводились. Кроме того,

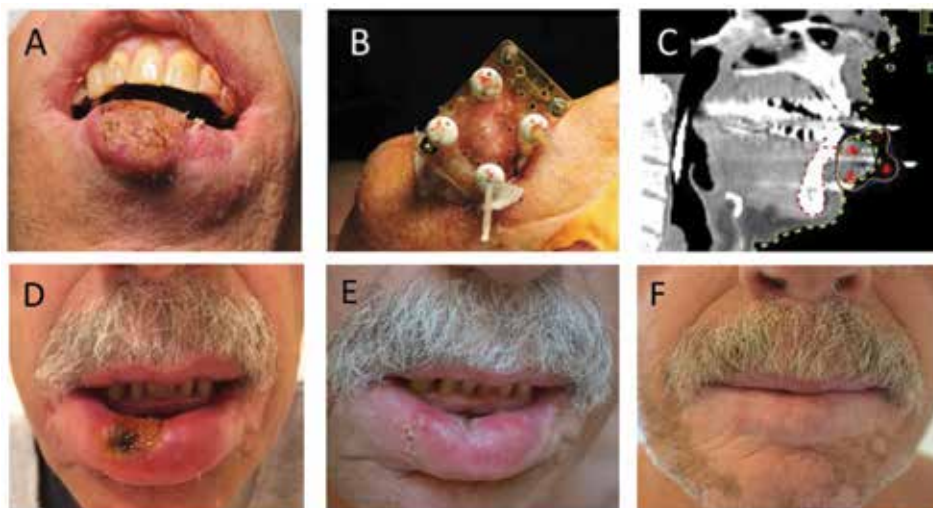


Рис. 7. Использование брахитерапии для лечения рака губы. На фото: (A) 70-летний пациент с плоскоклеточным раком нижней губы T2N0; (B) имплантация с помощью 4 пластиковых трубок; (C) назначенная изодоза (70 Гр); (D) острый мукозит; лечение с помощью аппликации йода, 12-я неделя; (E) 18-я неделя; (F) полная ремиссия с хорошим косметическим результатом через 18 мес наблюдения

данный метод требует достаточного опыта для точного определения местоположения облучаемой опухоли. В этом случае решающим является взаимодействие радиолога, проктолога и брахитерапевта. Следует учитывать, что брахитерапия подходит не всем пациентам, поэтому следует строго соблюдать критерии отбора, чтобы избежать или по крайней мере минимизировать риск развития некроза.⁷⁴

Опухоли головы и шеи

При опухолях головы и шеи (губы, подвижная часть языка, дно ротовой полости, мягкое нёбо, слизистая оболочка рта) брахитерапия показана в качестве монотерапии или в сочетании с другими методами (ДЛТ и/или хирургическое лечение) в зависимости от локализации, размера опухоли и вовлечения лимфоузлов. В частности, брахитерапия является методом выбора для сохранения функции слюнных желез.⁷⁵ По оценкам, более 90 % опухолей губы являются показанием для брахитерапии, которая дает оптимальный функциональный и эстетический результат, обеспечивая уровень локального контроля от >90 до 95 % для всех стадий (рис. 7). При этом развивающиеся острые реакции часто бывают сильновыраженными и требуют местного лечения с применением или без анальгетиков в течение нескольких недель. После острой фазы и заживления обычно достигается отличный длительный функциональный и косметический эффект. Брахитерапия также показана в качестве послеоперационного лечения пациентам с карциномой языка, имеющим факторы риска локального рецидива (перинеуральное распространение, инвазия лимфоваскулярного пространства, узкие края резекции), во избежание побочных эффектов ДЛТ, при которой облучается вся ротовая полость, и недопущения ксеростомии.

Риск тяжелых осложнений (некроз кости или мягких тканей) относительно низкий (<5 %) при тщательном соблюдении правил имплантации, однако перед проведением брахитерапии требуется провести санацию полости рта и при необходимости пролечить зубы, чтобы минимизировать риск лучевого некроза.⁷⁵

Вовлечение в опухолевый процесс костей является абсолютным противопоказанием проведения процедуры. Брахитерапия затруднена при реконструктивных операциях после удаления небольших опухолей, и сейчас все более распространенной практикой становится направление пациентов при локальных рецидивах или необходимости адьювантной терапии из-за узких краев резекции на мультидисциплинарные консультации. Чтобы избежать суммарных осложнений после операции и брахитерапии, прежде чем рекомендовать любой вид лечения, следует обсудить возможные варианты с мультидисциплинарной командой, которая должна включать радиоонкологов, знакомых с брахитерапией или работающих в составе экспертной группы для отбора пациентов. При этом важна роль отоларингологов как при отборе кандидатов для брахитерапии, так и для предварительного лечения и эндоскопической оценки результатов.

Индивидуальный выбор метода лечения: биологические и радиологические маркеры Опухоли и биомаркеры крови

Следующим важным шагом в оптимизации лечения является его персонализация с учетом индивидуальных особенностей пациента и биологии опухоли на основании биомаркеров, характеризующих радиочувствительность и физиологические параметры ткани, окружающей опухоль, которые могут повлиять на выбор метода. Для брахитерапии

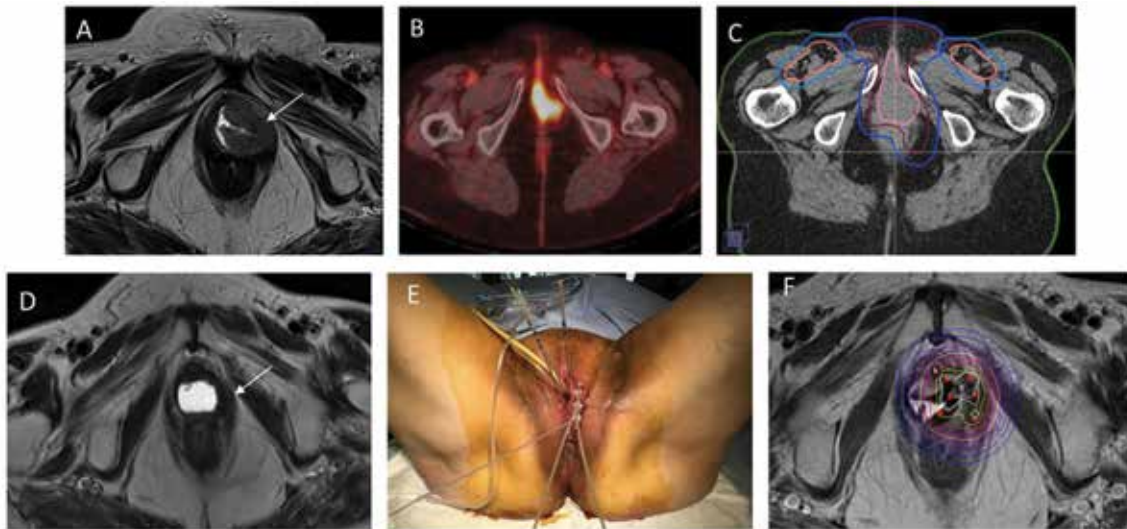


Рис. 8. Брахитерапия как часть мультимодальной тактики на примере местно-распространенной плоскоклеточной карциномы вульвы. На фото: (A) выявление на T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии в ходе первичного стадирования объемной опухоли влагалища (стрелка), ассоциированной с гиперметаболизмом; (B) 18-фтордезоксиглюкозная позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография; (C) внешнее облучение дозой 45 Гр посредством T2-модулированной лучевой терапии с одновременным приемом препаратов платины; (D) хороший частичный ответ (стрелка); (E) бустерное облучение с помощью брахитерапии с имплантацией источников во внутритрилоостное и интерстициальное пространство; (F) оптимальный режим для прямой кишки и контралатеральной вульвы, эскалация дозы при облучении остаточной опухоли с помощью дозиметрической оптимизации

не существует специфических опухолевых или сывороточных биомаркеров, прошедших независимую оценку, а имеющиеся данные в основном касаются методов лечения, которые могут включать или не включать брахитерапию. Недавний ретроспективный анализ показал, что волюметрическое уменьшение опухоли после химиорadiотерапии может быть использовано для определения оптимальной локальной дозы для пациенток с местно-распространенным РШМ, что подтверждает целесообразность повышения дозы у пациенток с рефрактерными опухолями.⁷⁶ Все больше данных свидетельствует о том, что опухоли шейки матки, которые характеризуются опухолеассоциированным лейкоцитозом, проявляют радиорезистентность, поэтому данный биомаркер также может быть использован при выборе дозы.⁷⁷ Было предложено несколько биологических прогностических факторов развития биохимических рецидивов после брахитерапии у пациенток с локальным РПЖ, например, положительное ядерное окрашивание ДНК-зависимых протеинкиназ, которое ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.⁷⁸

Роль системной терапии

Предел возможности улучшения результатов лечения за счет увеличения дозы радиации, по-видимому, уже достигнут. У пациенток, проходящих лечение от местно-распространенного РШМ с помощью современной брахитерапии, показатели 5-летнего местного контроля за опухолевым ростом приближаются к 90 %, однако результаты лечения нуждаются в улучшении, поскольку 5-летняя

опухолеспецифическая выживаемость составляет 73 % (в этот показатель включены все стадии).⁷⁹ Анализ частоты развития рецидивов показал, что в большинстве случаев они являются отдаленными, даже при достижении хороших показателей местного контроля.⁸⁰ Неблагоприятный прогноз для пациенток с местными рецидивами, у которых эффективность хирургического лечения нивелируется развитием метастазов, показывает, что радиорезистентность и метастазирование имеют общие биологические механизмы, одним из которых является гипоксия.⁸¹ С этой точки зрения методы лечения, учитывающие риск метастазирования (например, адъювантная химиотерапия), являются привлекательными для комбинации эскалации дозы с оптимизацией системного лечения, поскольку ионизирующая радиация может способствовать образованию метастазов за счет изменения фенотипа опухоли и онкогенного метаболизма в выжившей опухолевой популяции.⁸² На примере рака эндометрия проиллюстрирована тенденция к определению показаний для брахитерапии с учетом молекулярного профиля риска.⁴⁵ Иммунологические характеристики могут предоставить возможности для выбора фармакологического подхода.⁸³ Брахитерапия — метод, хорошо подходящий для комбинирования с иммуномодуляторами с целью активизации противоопухолевого иммунитета. Действительно, возможности брахитерапии можно использовать для усиления иммунных взаимодействий: 1) воздействие радиации является гетерогенным, и на опухолевые клетки влияет широкий диапазон доз; 2) исключение из

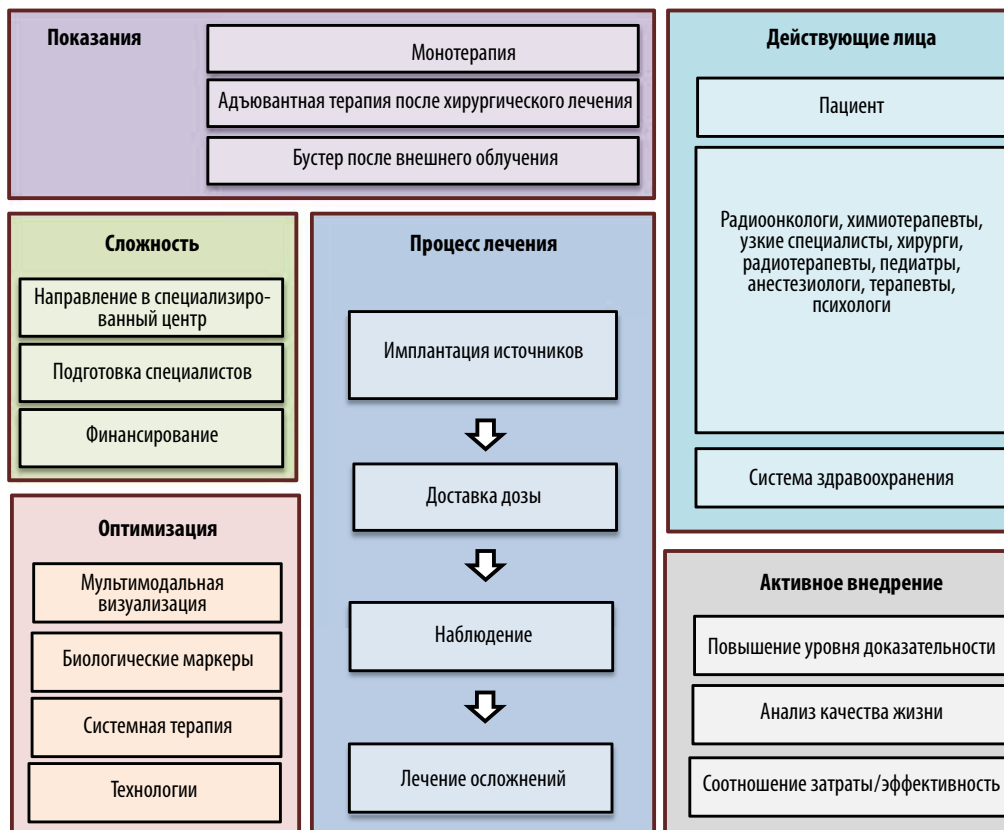


Рис. 9. Брахитерапия показана во многих клинических случаях либо как самостоятельный метод, либо в сочетании с другими (дистанционная лучевая терапия или хирургическое лечение). Высокий уровень доказательности обеспечивает брахитерапии достойное место в общей картине онкологической практики

зоны облучения лимфатических узлов создает условия для инициации противоопухолевого иммунного ответа при радиоиммунотерапии; 3) низкая интегральная доза облучения минимизирует иммуносупрессию; 4) для выбора препаратов и гистологического исследования опухоли биопсия может быть выполнена одновременно с имплантацией источников излучения. Следовательно, сочетание брахитерапии с применением ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как лиганд-1 белка программируемой клеточной смерти (PD-L1) или антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), является перспективным с точки зрения использования иммуномодулирующего потенциала брахитерапии.²⁶

Интеграция современных визуализационных возможностей

Многочисленные разработки в области функциональных методов визуализации дают возможность усовершенствовать брахитерапию путем оценки гетерогенности опухоли на макроскопической шкале. Например, инфильтративные опухоли более резистентны к химиорадиотерапии, чем неинфильтративные образования эквивалентного размера.⁸⁴ Кроме того, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с динамическим контрастным усилением можно

неинвазивным способом определить агрессивный гипоксический или радиорезистентный фенотип, который коррелирует с гипоксической генной сигнатурой.⁸⁵ Мультимодальная МРТ, объединяющая МР-диффузию, МР-перфузию и МР-спектроскопию, в дополнение к морфологической оценке открывает возможности для функциональной визуализации опухоли и выбора фокальной терапии (рис. 8). Она помогает более точно очертить объем опухоли, чтобы иметь возможность прицельно увеличивать дозу в случае резистентности, или при повторном облучении, — этот метод особенно активно изучается для РПЖ.⁸⁶

Выводы

Брахитерапия показана в качестве самостоятельного метода или в комбинации с другими видами лечения (дистанционное облучение или хирургическая операция) и имеет достаточно высокий уровень доказательности, чтобы занять определенное место в общей структуре онкологической помощи (рис. 9). В процесс лечения с помощью брахитерапии вовлечены врачи различных специальностей: они решают вопрос о целесообразности использования этого метода, непосредственно участвуют в процедуре, а также занимаются наблюдением и дальнейшим лечением пациентов при возникновении осложнений. Были предприняты

значительные усилия, чтобы постепенно вывести брахитерапию на современный уровень и повысить ее терапевтический индекс. В будущем брахитерапия должна стать персонализированным инструментом в арсенале ЛТ. К сожалению, накопленный клинический опыт и технические достижения иногда вступают в противоречие с тенденциями в использовании брахитерапии.^{86, 87} Политика в области здравоохранения и деятельность страховых компаний должны быть направлены на оптимизацию онкологической помощи пациентам, обеспечение всем категориям больных доступа к стандартным методам лечения или

возможности выбора из существующих методов.¹⁶ В контексте глобального роста стоимости медицинских услуг перспективы оптимального соотношения затрат и эффективности должны стремиться к тому, что системы здравоохранения в ближайшем будущем будут внедрять брахитерапию и осуществлять подготовку специалистов в этой области. Хотя относительно этого метода терапии пока нет достаточно данных о выживаемости, потенциальная возможность достижения полного выздоровления заставляет предположить, что выгоды от его использования могут быть огромными.

Литература

- Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment—short overview. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9:581-589.
- Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:111-119.
- Gill BS, Lin JF, Krivak TC, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:1083-1090.
- Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103:217-222.
- Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing iridium implant plus external beam radiation therapy with external beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:90-93.
- Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:275-285.
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:229-238.
- Chargari C, Magne N, Guy JB, et al. Optimize and refine the therapeutic index in radiation therapy: overview of a century. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:58-67.
- Chargari C, Van Limbergen E, Mahantshetty U, Deutsch E, Haie-Meder C. Radiobiology of brachytherapy: the historical view based on linear quadratic model and perspectives for optimization. *Cancer Radiother*. 2018;22:312-318.
- Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Potter R. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1272-1278.
- Yanez L, Ciudad AM, Mehta MP, Marisglia H. What is the evidence for the clinical value of SBRT in cancer of the cervix? *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018;23:574-579.
- Otahal B, Dolezel M, Cvek J, et al. Dosimetric comparison of MRI-based HDR brachytherapy and stereotactic radiotherapy in patients with advanced cervical cancer: a virtual brachytherapy study. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014;19:399-404.
- Assenholt MS, Petersen JB, Nielsen SK, Lindegaard JC, Tanderup K. A dose planning study on applicator guided stereotactic IMRT boost in combination with 3D MRI based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol*. 2008;47:1337-1343.
- Kim H, Houser CJ, Kalash R, et al. Workflow and efficiency in MRI-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer in a high-volume brachytherapy center. *Brachytherapy*. 2018;17:753-760.
- Majercakova K, Potter R, Kirisits C, et al. Evaluation of planning aims and dose prescription in image-guided adaptive brachytherapy and radiochemotherapy for cervical cancer: Vienna clinical experience in 225 patients from 1998 to 2008. *Acta Oncol*. 2015;54:1551-1557.
- Holschneider CH, Petereit DG, Chu C, et al. Brachytherapy: a critical component of primary radiation therapy for cervical cancer: for the Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Brachytherapy Society (ABS). *Brachytherapy*. 2019;18:123-132.
- Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1548-1555.
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Chemotherapy Followed by Surgery vs Radiotherapy Plus Chemotherapy in Patients With Stage IB or II Cervical Cancer. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT00039338. Bethesda, MD: US National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2003. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00039338. Accessed July 10, 2019.
- Kenter G, van Luijk I, Katsaros D, et al. Toxicity and SAEs from EORTC 55994 comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery to chemoradiation for locally advanced cervical cancer [abstract]. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:34-35.
- Potter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN Working Group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018;9:48-60.
- Potter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol*. 2007;83:148-155.

22. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol.* 2012;103:305-313.
23. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005;74:235-245.
24. Tata Memorial Hospital. Image Based Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancers—A Randomized Controlled Trial (COMBAT-Cx). Bethesda, MD: US National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2016. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03005743. Accessed July 10, 2019.
25. Cetina L, Gonzalez-Enciso A, Cantu D, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Ann Oncol.* 2013;24:2043-2047.
26. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PDL1) Immune Checkpoint Atezolizumab (ATEXOLACC). Clinicaltrials.gov identifier: NCT03612791. Bethesda, MD: US National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2018. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03612791?term=Atezolacc&rank=1. Accessed July 10, 2019.
27. Robin TP, Amini A, Schefter TE, Behbakht K, Fisher CM. Disparities in standard of care treatment and associated survival decrement in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;143:319-325.
28. Smith GL, Jiang J, Giordano SH, Meyer LA, Eifel PJ. Trends in the quality of treatment for patients with intact cervical cancer in the United States, 1999 through 2011. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:260-267.
29. Eifel PJ, Ho A, Khalid N, Erickson B, Owen J. Patterns of radiation therapy practice for patients treated for intact cervical cancer in 2005 to 2007: a quality Research in Radiation Oncology study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89:249-256.
30. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al. ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98:286-295.
31. Rosenblatt E, Abdel-Wahab M, El-Gantiry M, et al. Brachytherapy boost in loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiat Oncol.* 2014;9:67.
32. Valek V, Kysela P, Kala Z, Kiss I, Tomasek J, Petera J. Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomized study. *Eur J Radiol.* 2007;62:175-179.
33. Rosenblatt E, Jones G, Sur RK, et al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol.* 2010;97:488-494.
34. Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:623-628.
35. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:1005-1011.
36. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report no. 28. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1684-1693.
37. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Wodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14:859-868.
38. Langendijk H, de Jong J, Tjwa M, et al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol.* 2001;58:257-268.
39. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol.* 2012;82:1249-1255.
40. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet.* 2010;375:816-823.
41. de Boer SM, Nout RA, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Long-term impact of endometrial cancer diagnosis and treatment on health-related quality of life and cancer survivorship: results from the randomized PORTEC-2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:797-809.
42. Sorbe BG, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma: a prospective, randomized study—quality-of-life analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:1281-1288.
43. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: longterm outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:834-838.
44. Patel MK, Cote ML, Ali-Fehmi R, Buekers T, Munkarah AR, Elshaikh MA. Trends in the utilization of adjuvant vaginal cuff brachytherapy and/or external beam radiation treatment in stage I and II endometrial cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End-Results study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:178-184.
45. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol.* 2018;151:69-75.
46. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD007077.
47. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT—a randomized trial. *Lancet.* 2014;383:603-613.
48. Schluskel Markovic E, Buckstein M, Stone NN, Stock RG. Outcomes and toxicities in patients with intermediate-risk prostate cancer treated with brachytherapy alone or brachytherapy and supplemental external beam radiation therapy. *BJU Int.* 2018;121:774-780.
49. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Hughes R, Lowe GJ, Bryant L. Quality of life after radical radiotherapy for prostate cancer: longitudinal study from a randomized trial of external beam radiotherapy alone or in combination with high dose rate brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25:321-327.

50. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol*. 2005;23:1192-1199.
51. Polgar C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus wholebreast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and *in-situ* carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:259-268.
52. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1269-1277.
53. Schafer R, Strnad V, Polgar C, et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:834-844.
54. McGuffin M, Merino T, Keller B, Pignol JP. Who should bear the cost of convenience? A cost-effectiveness analysis comparing external beam and brachytherapy radiotherapy techniques for early stage breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29:e57-e63.
55. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M, et al. Brachytherapy for patients with prostate cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario joint guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35:1737-1743.
56. Blanchard P, Davis JW, Frank SJ, et al. Quality of life after brachytherapy or bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer: a prospective cohort. *BJU Int*. 2018;121:540-548.
57. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, et al. High-dose-rate brachytherapy monotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2019;132:162-170.
58. Ragde H, Grado GL, Nadir B, Elgamal AA. Modern prostate brachytherapy. *CA Cancer J Clin*. 2000;50:380-393.
59. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higherthan-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:1405-1418.
60. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008;358:1250-1261.
61. Giberti C, Gallo F, Schenone M, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol*. 2017;24:8728-8733.
62. Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 2013;119:1537-1546.
63. Eccles BK, Cross W, Rosario DJ, et al. SABRE 1 (Surgery Against Brachytherapy-a Randomised Evaluation): feasibility randomised controlled trial (RCT) of brachytherapy vs radical prostatectomy in low-intermediate risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int*. 2013;112:330-337.
64. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer. *JAMA*. 2018;319:896-905.
65. Martin JM, Handorf EA, Kutikov A, et al. The rise and fall of prostate brachytherapy: use of brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer in the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2014;120:2114-2121.
66. Vu CC, Blas KG, Lanni TB, Gustafson GS, Krauss DJ. Cost-effectiveness of prostate boost with high-dose-rate brachytherapy versus intensity-modulated radiation therapy in the treatment of intermediate-high risk prostate cancer. *Brachytherapy*. 2018;17:852-857.
67. Shah C, Lanni TB Jr, Ghilezan MI, et al. Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer. *Brachytherapy*. 2012;11:441-445.
68. Chen RC, Basak R, Meyer AM, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2017;317:1141-1150.
69. Escande A, Haie-Meder C, Mazon R, et al. Brachytherapy for conservative treatment of invasive penile carcinoma: prognostic factors and long-term analysis of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:563-570.
70. Gambachidze D, Lebacle C, Maroun P, et al. Long-term evaluation of urinary, sexual, and quality of life outcomes after brachytherapy for penile carcinoma. *Brachytherapy*. 2018;17:221-226.
71. Chargari C, Goodman KA, Diallo I, et al. Risk of second cancers in the era of modern radiation therapy: does the risk/benefit analysis overcome theoretical models? *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35:277-288.
72. Chargari C, Haie-Meder C, Guerin F, et al. Brachytherapy combined with surgery for conservative treatment of children with bladder neck and/or prostate rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:352-359.
73. Magne N, Haie-Meder C. Brachytherapy for genital-tract rhabdomyosarcomas in girls: technical aspects, reports, and perspectives. *Lancet Oncol*. 2007;8:725-759.
74. Hannoun-Levi JM, Ortholan C, Resbeut M, et al. High-dose split-course radiation therapy for anal cancer: outcome analysis regarding the boost strategy (CORS-03 study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:712-720.
75. Kovacs G, Martinez-Monge R, Budrukkar A, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations for head & neck brachytherapy in squamous cell carcinomas: 1st update—improvement by cross sectional imaging based treatment planning and stepping source technology. *Radiother Oncol*. 2017;122:248-254.
76. Schernberg A, Bockel S, Annede P, et al. Tumor shrinkage during chemoradiation in locally advanced cervical cancer patients: prognostic significance, and impact for image-guided adaptive brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102:362-372.
77. Mabuchi S, Matsumoto Y, Kawano M, et al. Uterine cervical cancer displaying tumor-related leukocytosis: a distinct clinical entity with radioresistant feature. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:dju147.
78. Molina S, Guerif S, Garcia A, Debiais C, Irani J, Fromont G. DNA-PKcs expression is a predictor of biochemical recurrence after permanent iodine 125 interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:965-972.
79. Sturza A, Potter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol*. 2016;120:428-433.
80. Mazon R, Gilmore J, Dumas I, et al. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist*. 2013;18:415-422.
81. Petrova V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, Amelio I. The hypoxic tumour microenvironment. *Oncogenesis*. 2018;7:10.

82. Lee SY, Jeong EK, Ju MK, et al. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation. *Mol Cancer*. 2017;16:10.
83. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541:321-330.
84. Yoshida K, Jastaniyah N, Sturdza A, et al. Assessment of parametrial response by growth pattern in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIB and IIIB cervical cancer: analysis of patients from a prospective, multicenter trial (EMBRACE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93:788-796.
85. Halle C, Andersen E, Lando M, et al. Hypoxia-induced gene expression in chemoradioresistant cervical cancer revealed by dynamic contrast-enhanced MRI. *Cancer Res*. 2012;72:5285-5295.
86. Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:103-110.
87. Petereit DG, Frank SJ, Viswanathan AN, et al. Brachytherapy: where has it gone? *J Clin Oncol*. 2015;33:980-982.

Обзор исследований с дизайном basket и umbrella в прецизионной онкологии

Джей Дж.Х. Парк, MSc¹; Грейс Сю, MSc²; Элли Дж. Сайден, MD¹; Кристиан Торлунд, PhD^{2,3}; Эдвард Дж. Миллз, FRCP (Edin)^{2,3}

¹Экспериментальная медицина, Отделение медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада;

²Отделение методологии исследований здравоохранения и доказательной медицины, Университет МакМастера, Гамильтон, Онтарио, Канада;

³Компания Cytel Inc., Ванкувер, Британская Колумбия, Канада

Оригинальная версия статьи:

CA: Cancer J Clin 2020;70:125-137.

© 2020, авторы. CA A Cancer Journal for Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals, Inc. от имени Американского противоракового общества. Эта статья находится в открытом доступе на условиях Creative Commons Attribution-Non-Commercial License, что предусматривает использование, распространение и воспроизведение в средствах массовой информации при условии надлежащего цитирования и неиспользования в коммерческих целях.

Резюме. Прогресс в изучении биомаркеров и стремление к развитию прецизионной медицины обусловили появление новых биомаркероориентированных исследований, разработанных в рамках концепции объединяющего протокола – единого комплексного дизайна исследования, созданного для одновременной оценки нескольких гипотез. Цель объединяющего протокола состоит в повышении эффективности оценки различных видов клинических исследований. Например, в исследовании с дизайном basket («корзина») один вид таргетной терапии оценивается для нескольких типов опухолей, имеющих общие молекулярные изменения или факторы риска, на основании которых можно предсказать ответ пациента на терапию. В рамках объединяющего протокола также могут быть исследования с дизайном umbrella («зонт»), в них дается оценка нескольким вариантам таргетной терапии для лечения одного типа заболевания, которое стратифицируется на основе различных молекулярных и других предиктивных факторов риска. Оба дизайна соответствуют ключевому принципу прецизионной медицины – выбирать стратегию лечения в зависимости от факторов риска пациента, которые могут помочь прогнозировать ответ на тот или иной вид терапии. Хотя число исследований с дизайном basket и umbrella растет, они остаются еще недостаточно понятными. В статье представлен обзор общих характеристик и описание наиболее заметных исследований данного типа, рассматриваются недавно одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) препараты, необходимые в прецизионной онкологии, а также даются некоторые рекомендации для читателей по оценке публикаций, посвященных результатам исследований с дизайном basket и umbrella, и для исследователей, планирующих подобные клинические исследования.

Ключевые слова: исследование с дизайном basket, исследование с дизайном umbrella, объединяющий протокол, прецизионная медицина, прецизионная онкология

Введение

С прогрессом в геномике растет интерес к прецизионной медицине, цель которой – поиск терапий, которые могли бы воздействовать на специфические мишени, определяемые генетическими характеристиками болезни (таргетная терапия).^{1–5} В США развитие прецизионной медицины получило мощный импульс. В мае 2018 г. Национальные институты здоровья выступили с инициативой «Все мы» («All of Us»), призванной собрать демографические и биологические данные не менее 1 млн американцев, чтобы использовать их в прецизионной онкологии и других медицинских областях.⁶

В Великобритании стимулом к развитию прецизионной онкологии стал долгосрочный план Национальной службы здравоохранения, разработанный в 2019 г.⁷ Национальная служба здравоохранения сейчас готовится провести полногеномное секвенирование всех детей, больных раком, чтобы ускорить внедрение персонализированного лечения, основанного на генетических изменениях конкретного больного.⁷

С учетом растущего интереса к прецизионной медицине необходимо признать важность биомаркеров и их применения в клинических исследованиях для разработки таргетной терапии.^{8–10} Серьезным методологическим достижением в проведении клинических исследований с использованием биомаркеров стала разработка исследований с дизайном basket («корзина») и umbrella («зонтик») в рамках концепции объединяющего протокола (master protocol).^{11–19} Объединяющий протокол – единый комплексный дизайн, разработанный для одновременной оценки нескольких гипотез, цель которого состоит в повышении эффективности с помощью стандартизации процедур исследований.^{11–14} Дизайн basket включает клинические исследования, в которых один вид таргетной терапии оценивают для нескольких заболеваний, характеризующихся общими молекулярными изменениями. Дизайн umbrella относится к исследованиям, в которых несколько видов таргетной терапии оценивают для одного заболевания, стратифицирующегося на несколько подгрупп.^{11–14} Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) в сентябре 2018 г. выпустило предварительную версию документа, описывающего рекомендации по проведению исследований с таким дизайном, подчеркнув тем самым свою заинтересованность в более широком распространении этих объединяющих протоколов.¹² Обширный анализ недавних публикаций показал, что число исследований такого типа быстро увеличивается: с 2009 по 2019 г. оно выросло с 2 (1 исследование basket и 1 umbrella) до 67 (49 исследований basket и 18 umbrella).¹³

Несмотря на столь быстрый рост количества подобных исследований, они все еще остаются недостаточно понятыми.¹⁴ Большинство исследований с дизайном basket и umbrella были проведены Национальным институтом рака США (National Cancer Institute, NCI), фармацевтическими компаниями и контрактными исследовательскими организациями.^{13, 14} Однако они не получили широкого распространения среди клиницистов и ученых за пределами NCI и частного сектора. Необходимость в разъяснении основных принципов исследований с таким дизайном и обусловила появление этой статьи, в которой мы описываем и обсуждаем общие характеристики исследований basket и umbrella, основные исследования и последние регулирующие документы FDA в области в прецизионной онкологии и ключевые соображения, которые клиницистам следует принимать во внимание при чтении публикаций, посвященных этим исследованиям.

Введение в исследования с дизайном basket и umbrella

Характерные примеры исследований basket и umbrella представлены на рис. 1 и 2 соответственно. Проспективные клинические исследования basket тестируют один метод (или более) таргетной терапии в отношении нескольких типов заболеваний.^{11, 14, 15, 20} В них приняты единые

критерии включения, объединяющие пациентов с разными заболеваниями (например, с опухолями различной гистологии) в одно исследование. Обычно эти критерии основаны на предиктивном факторе риска больных, который определяется механизмом действия терапии, поскольку он помогает прогнозировать ответ пациента на специфическое таргетное вмешательство. Например, Ли и соавт. (Li et al) недавно провели исследование basket II фазы, в котором оценивалась способность адо-трастузумаба эмтанзина вызывать противоопухолевый ответ при опухолях различного гистологического строения с амплификацией или мутациями *HER2* (рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста) (clinicaltrials.gov identifier NCT02675829).²¹ Было высказано предположение, что адо-трастузумаб эмтанзин, препарат, одобренный FDA для лечения *HER2*-положительного метастатического рака молочной железы (PMЖ),^{23, 24} может вызывать противоопухолевый ответ при опухолях с амплификациями или мутациями *HER2* независимо от их гистологии, исходя из его биологического механизма действия.²² Ли и соавт. использовали в качестве критерия включения в исследование мутации или амплификации *HER2* у пациентов с метастатическим раком легкого, эндометрия, слюнных желез, желчных путей, яичников, мочевого пузыря, колоректальным и другими видами рака, чтобы оценить роль препарата, мишенью которого является *HER2*.²¹ Иными словами, амплификации или мутации *HER2* были тем общим предиктивным фактором риска (биомаркером), который, согласно гипотезе, позволял прогнозировать ответ на анти-*HER2*-таргетную терапию у пациентов с различными гистологическими типами рака.

Umbrella, наоборот, представляет дизайн проспективного клинического исследования, в котором тестируется несколько видов таргетной терапии для одного заболевания в зависимости от биомаркеров или других предиктивных факторов риска.^{11, 13, 14, 19, 25} В этих исследованиях один вид рака (например, метастатический PMЖ) стратифицируется на несколько подгрупп, причем критерии включения в каждую исследуемую группу определяет механизм действия таргетного препарата. Например, plasmaMATCH – исследование с дизайном umbrella – оценивает 5 различных видов таргетной терапии для метастатического PMЖ. Эти виды терапии стратифицированы на 5 исследуемых групп в зависимости от молекулярной сигнатуры опухоли (clinicaltrials.gov identifier NCT03182634).^{26, 27} Указанные 5 подгрупп включают пациенток с PMЖ с мутациями *ESR1* (гена рецептора эстрогенов 1) (группа А), мутациями *HER2* (группа В), мутациями *Akt* (серин/треонин-специфической протеинкиназы В) (группа С), активацией *Akt* (группа D) или тройным негативным статусом (группа Е).^{6, 27} Пациентки с мутациями *ESR1* в группе А получали увеличенные дозы фулвестранта (500 мг каждые 2 нед), препарата, снижающего рост эстрогеновых рецепторов.^{26–28} Пациентки с мутациями *HER2* в группе В получали ингибитор HER-тирозинкиназы (нератиниб) и фулвестрант при наличии

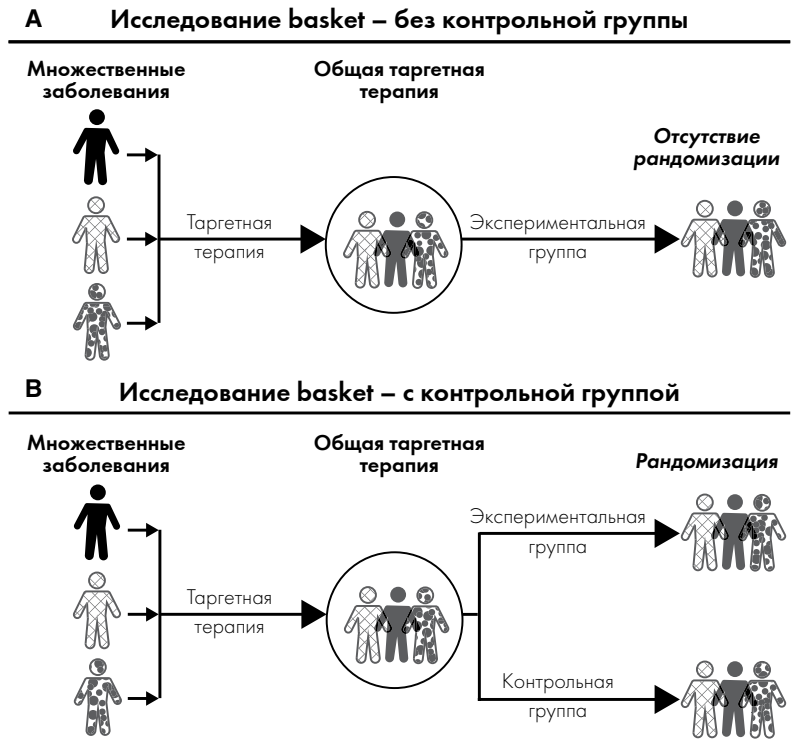


Рис. 1. Пример исследований с дизайном basket. (A) Исследование с одной группой пациентов и одним видом таргетной терапии без контрольной группы. (B) Рандомизированное исследование с двумя когортами пациентов

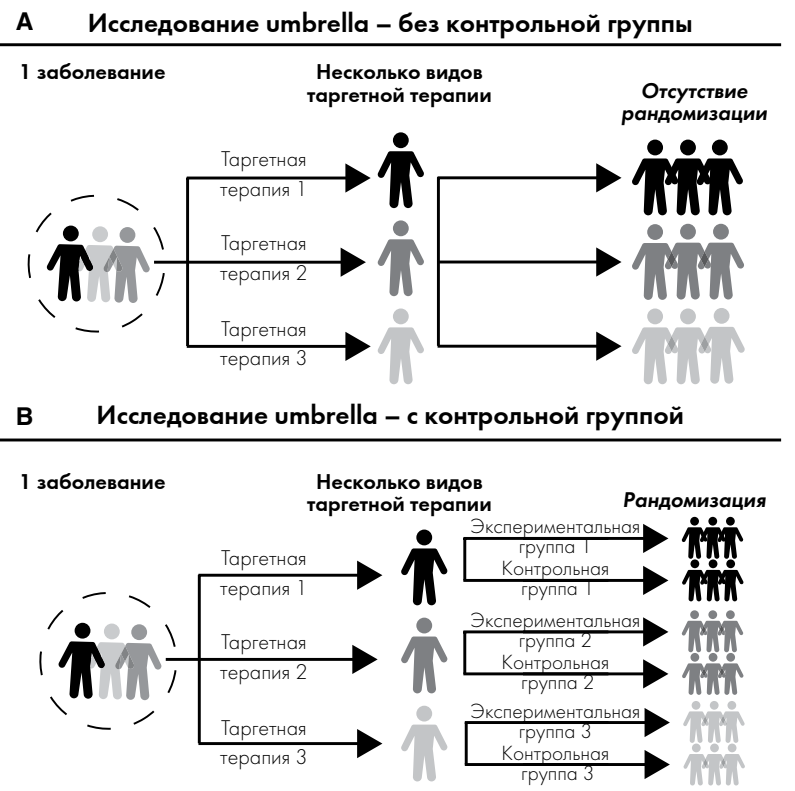


Рис. 2. Пример исследований с дизайном umbrella. (A) Нерандомизированное исследование с тремя видами таргетной терапии. (B) Рандомизированное исследование с тремя подгруппами, каждая с одним видом таргетной терапии и контрольной группой

у них сопутствующей мутации эстрогеновых рецепторов.^{26, 27, 29} Пациентки с мутациями *Akt* в группе С получали ингибитор *Akt* AZD5364 и фулвестрант, а пациентки с активацией *Akt* в группе D получали только AZD5364.²⁷ В группе E пациентки с тройным негативным РМЖ получали ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы олапариб и AZD5364.^{26, 27, 30} В этом исследовании больные с одним гистологическим типом опухоли были распределены на 5 подгрупп на основании статуса биомаркеров, чтобы оценить эффективность пяти различных таргетных стратегий в лечении метастатического РМЖ.

Характеристики исследований с дизайном basket и umbrella: критерии включения, разделение на подгруппы, назначение таргетной терапии, отбор в контрольную группу

В исследованиях с дизайном basket и umbrella есть важные сходства и различия, касающиеся критериев включения, группировки пациентов и назначения терапии (табл. 1). В обоих дизайнах используется общий скрининговый протокол для определения соответствия пациентов критериям включения. Большинство исследований basket и umbrella, проведенных до сих пор, относились к области онкологии и были ориентированы на определение биомаркеров, поэтому важно отметить, что у них был общий протокол молекулярного скрининга со стандартными анализами биомаркеров.¹⁴ Пациенты, набираемые в исследования basket, имеют разные заболевания, характеризующиеся общим для всех предиктивным фактором риска, а в исследования umbrella включаются пациенты с одним общим заболеванием.¹⁴

Исследования umbrella имеют важную методологическую характеристику: использование множественных предиктивных факторов риска для распределения пациентов на группы. Естественно, что разделение на подгруппы более распространено в этих исследованиях. В исследованиях basket пациенты могут разделяться на подгруппы в зависимости от подтипа болезни при условии, что он является

прогностическим фактором. Однако, поскольку пациенты с разными подтипами набираются в общую исследуемую когорту, «унификация заболевания» остается более подходящим способом для описания сути исследований с этим дизайном. Данные стратегии группировки пациентов важны, так как они используются для определения категории набираемых пациентов и способа их распределения в подгруппы, получающие различные виды таргетной терапии в исследованиях обоих дизайнов.

Хотя для исследований basket характерно использование одного вида таргетной терапии, определяемой общим предиктивным фактором риска, в них может применяться более одного таргетного препарата. Однако даже если исследование basket включает несколько исследуемых групп, стоит отметить, что клиническая польза таргетной терапии обычно оценивается отдельно для каждого препарата. В исследованиях типа umbrella всегда используется несколько видов таргетной терапии (более одного) и клиническая польза, как и в исследованиях basket, оценивается отдельно для каждого препарата.

Оба типа исследований могут проводиться с наличием контрольной группы или без (рандомизированное vs нерандомизированное исследование с одной группой участников). Недавний обобщенный анализ показал, что исследования типа umbrella чаще используют контрольную группу (в 8 из 18 исследований; 44,4 %), чем исследования типа basket (в 5 из 49 исследований; 10,2 %).¹³ В исследованиях umbrella контрольная группа может получать плацебо при отсутствии рекомендованного эффективного лечения или же во всех группах может использоваться существующее стандартное лечение. В исследованиях basket наличие контрольной группы более проблематично, поскольку пациенты имеют разные заболевания. Если для исследуемых заболеваний не существует стандартного лечения, в контрольной группе может применяться плацебо, если же для изучаемых заболеваний существуют свои стандарты терапии, возможно использование этих различных видов

Таблица 1. Исследования с дизайном basket и umbrella: критерии включения, подгруппы пациентов, назначение терапии, выбор контрольной группы

Основные характеристики	Basket	Umbrella
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты, включаемые в исследование, имеют различные заболевания с общим объединяющим фактором риска 	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты обычно имеют 1 заболевание
Подгруппы пациентов	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты делятся на подгруппы в зависимости от заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> Факторы риска используются для распределения пациентов на подгруппы (стратификация)
Назначение терапии	<ul style="list-style-type: none"> Один вид терапии, выбираемый на основе общего фактора риска Может использоваться рандомизация 	<ul style="list-style-type: none"> Несколько видов терапии, назначение терапии определяется фактором риска пациента Может использоваться рандомизация
Выбор контрольной группы	<ul style="list-style-type: none"> Выбор контрольной группы может быть затруднен из-за наличия разных заболеваний Если существуют разные стандарты лечения заболеваний, включенных в исследование, создание общей контрольной группы невозможно 	<ul style="list-style-type: none"> Выбор контрольной группы легче, чем при исследованиях basket, поскольку изучается 1 заболевание В контрольных группах всех подгрупп может использоваться стандартное лечение для данного заболевания или плацебо, если стандартное лечение отсутствует

терапии в общей контрольной группе. Из четырех рандомизированных исследований с дизайном basket, использовавших контрольную группу, в двух участники контрольной группы либо не получали терапии (например, инъекции физраствора), либо получали плацебо (Исследование эффективности и безопасности канакинумаба у пациентов с наследственной периодической лихорадкой – Canakinumab Pivotal Umbrella Study in Three Hereditary Periodic Fevers [CLUSTER]; clinicaltrials.gov identifier NCT02059291³¹ и Безопасность, переносимость и активность BIVV009 у здоровых волонтеров и пациентов с комплементопосредованными заболеваниями – TNT0009 Basket Trial; NCT02502903³²), а контрольные группы в двух других исследованиях basket (Молекулярное профилирование и таргетная терапия у пациентов с метастатическим раком – IMPACT II; NCT02152254³³ и Рандомизированное исследование фазы II, сравнивающее терапию, основанную на молекулярном профилировании опухоли, со стандартной терапией у пациентов с рефрактерным раком – SHIVA, NCT01771458³⁴) получали стандартную терапию, которая назначалась по усмотрению лечащего врача.

Исследования с дизайном basket и umbrella в сравнении с другими исследованиями, использующими биомаркеры

Исследования с дизайном basket и umbrella имеют много общего с другими исследованиями с обычными протоколами, в которых используются биомаркеры, но существуют и ключевые различия, на которые стоит обратить внимание. Как и в других биомаркероориентированных исследованиях, цель basket и umbrella – использование геномных и других «-омных» технологий для определения заболеваний и критериев включения в исследование, позволяющих наилучшим образом охарактеризовать и идентифицировать предиктивные биомаркеры и таргетные препараты. Однако ключевое отличие дизайнов basket и umbrella от других исследований, использующих биомаркеры, – это основной объединяющий протокол со стандартизированными операционными процедурами. В рамках объединяющего протокола исследования basket и umbrella создают крупную сеть и общую инфраструктуру, связывающую многочисленные лечебные учреждения. В этих лечебных учреждениях используются стандартизированные операционные процедуры (например, единый механизм скрининга) для идентификации пациентов, соответствующих критериям включения. Использование общего механизма молекулярного скрининга в рамках объединяющего протокола помогает повысить эффективность скрининга для биомаркероориентированных исследований.

В исследованиях basket пациентов, имеющих различные формы опухоли с разным гистологическим строением, объединяют в одну когорту, если в их опухолях выявлены общие молекулярные изменения. Цель такого исследования – поиск терапии, не зависящей от гистологии опухоли. Традиционно в исследования I фазы часто набирают

пациентов с разными видами опухолей, чтобы проверить существование ответа, однако использование дизайна basket с его независимым от гистопатологии опухоли подходом сейчас обсуждается для исследований II и даже III фазы.¹³ В исследованиях с дизайном umbrella таргетные препараты оценивают в нескольких подгруппах пациентов с одним определенным гистологическим типом опухоли, но разными молекулярными изменениями, выявленными посредством общего скринингового механизма. Скрининг определенных биомаркеров – важнейший элемент таких исследований, поскольку число пациентов, которые будут включены в исследование, в итоге будет зависеть от присутствия целевых биомаркеров. Например, если нас интересуют пациенты с метастатическим РМЖ и мутациями *ESRI* (как в упомянутом выше исследовании типа umbrella plasmaMATCH), число пациентов, которым потребуется провести скрининг, будет зависеть от того, есть ли у них соответствующий биомаркер. Если предположить, что 10 % пациенток с метастатическим РМЖ имеют мутации *ESRI*, нам потребуется провести скрининг 1 тыс. пациенток, чтобы набрать необходимые 100 участников исследования. Конечно, исследования типа umbrella (например, plasmaMATCH) могут проводиться как многочисленные независимые исследования для каждой целевой молекулярной подгруппы, однако важно отметить, что для проведения независимых подобных исследований потребуется скрининг гораздо большего числа пациентов.

Основные исследования с дизайном basket и umbrella в прецизионной онкологии Исследование NCI–MATCH

NCI–MATCH (Молекулярный анализ для выбора терапии) представляет собой исследование II фазы с дизайном basket, включающее пациентов с метастатическими рефрактерными солидными опухолями, лимфомами или множественной миеломой, у которых опухоли прогрессировали на фоне предшествующего лечения. Исследование началось в 2015 г. с целью оценки терапевтического подхода, при котором выбор таргетного препарата определяется генетическими особенностями, общими для ряда опухолей независимо от их типа/локализации. В нерандомизированном исследовании NCI–MATCH специфическая терапия назначалась для каждой из молекулярных подгрупп, в каждую подгруппу входил 31 пациент, у которых оценивался объективный ответ. Если показатель объективного ответа составлял $\geq 16\%$ ($n \geq 5$), таргетная терапия оценивалась в протоколе как перспективная и заслуживающая дальнейших исследований.³⁵ Согласно имеющимся данным (clinicaltrials.gov identifier NCT02465060) на 22 ноября 2019 г. в исследовании насчитывалось 37 подгрупп, которые уже были протестированы или еще проходили тестирование.

Исследование NCI–MPACT

NCI–MPACT (Назначение противоопухолевой терапии в зависимости от молекулярного профиля

опухоли) — еще одно исследование с дизайном basket, использующим опухоль-агностический подход при выборе таргетной терапии.^{36, 37} NCI-MPACT — рандомизированное исследование II фазы, включающее пациентов с метастатическими солидными опухолями. В этом исследовании 20 генов, принадлежащих к трем различным сигнальным путям (RAS/RAF/MEK [5 генов], PI3K/mTOR/Akt [5 генов] и гены репарации ДНК [10 генов]), оцениваются в качестве мишеней для четырех потенциальных видов таргетной терапии.^{36, 37} Траметиниб (ингибитор MEK) оценивается в качестве терапии для сигнального пути RAS, эверолимус (ингибитор mTOR) — в качестве терапии для сигнального пути PI3K и 2 таргетных режима для генов репарации ДНК: 1) велипариб (ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) и темозоломид (алкилирующий агент) и 2) адавосертиб (ингибитор тирозинкиназы WEE1) и карбоплатин.³⁸ Для каждого режима пациенты с наличием определенных генных мутаций рандомизируются в отношении 2 : 1 в группы таргетной терапии или другого лечения, не направленного на соответствующие генетические пути.³⁸ Целевой набор составляет 180 пациентов в группы экспериментальной ($n = 120$) и стандартной ($n = 60$) терапии для достижения статистической мощности 88 % с 4 % односторонней ошибки 1-го рода, чтобы достичь общей разницы в показателе объективного ответа 20 % vs 5 % и статистической мощности 90 % с 1 % односторонней ошибки 1-го рода для 80 % увеличения медианы выживаемости без прогрессирования.³⁸ Исследование началось в 2013 г. и должно закончиться к маю 2020 г. (clinicaltrials.gov identifier NCT01827384).

Исследование Lung-MAP

Lung-MAP (Объединяющий протокол в исследовании рака легкого) — исследование с дизайном umbrella, включающее пациентов с поздними стадиями немелкоклеточного рака легкого. Оно началось в июне 2014 г. и состояло из пяти субисследований (sub-studies) (S1400; биомаркер-таргетная терапия 2-й линии у пациентов с рецидивирующим плоскоклеточным раком легкого IV стадии; clinicaltrials.gov identifier NCT02154490).³⁹ Пациентов включали в первое субисследование (S1400A) и назначали им дурвалумаб (анти-PD-L1-моноклональное антитело), если их опухоли не имели потенциально таргетируемых молекулярных альтераций, которые служили основанием для направления пациентов в субисследования с другими биомаркерами.⁴⁰

Первое субисследование включало 1 группу пациентов, оно не было направлено на изучение таргетной терапии. Остальные 4, включавшие 2 группы пациентов, представляли собой биомаркероориентированные рандомизированные исследования таргетной терапии II и III фазы.^{39, 40} Второе субисследование (S1400B), изучавшее ингибитор PI3K таселизиб, включало пациентов с мутациями *PIK3CA*;⁴¹ третье субисследование (S1400C), изучавшее селективный ингибитор CDK4/CDK6 палбоциклиб, включало пациентов

с амплификациями CDK4, CCND1, CCND2 или CCND3;⁴² четвертое субисследование (S1400D) изучало AZD4547 (ингибитор FGFR) у пациентов с мутациями, фузиями или амплификациями FGFR1, FGFR2 или FGFR3.³⁹ В этих трех субисследованиях контрольная группа получала доцетаксел.³⁹ Пятое субисследование (S1400E) должно было сравнивать рилотумумаб с эрлотинибом у пациентов с мутациями *MET*, однако оно было закрыто из-за того, что производитель отозвал рилотумумаб в связи с его токсичностью, выявленной в трех других независимых исследованиях.³⁹ В дальнейшем в Lung-MAP были добавлены еще 2 субисследования с одной группой (S1400F и S1400I) и 2 биомаркероориентированных субисследования (S1400G и S1400K), включавшие пациентов с плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. 28 января 2019 г. исследование Lung-MAP было распространено на все гистологические типы немелкоклеточного рака легкого в рамках нового скринингового протокола (Lung-MAP: Объединяющий скрининговый протокол для ранее леченного немелкоклеточного рака легкого; NCT03851445) с целью тестирования других таргетных и нетаргетных методов терапии в рамках одного объединяющего протокола.⁴³

Исследование ALCHEMIST

ALCHEMIST (Идентификация и секвенирование биомаркеров обогащения в терапии рака легкого) — исследование с дизайном umbrella. Оно началось в августе 2014 г. и включило пациентов с операбельной аденокарциномой легкого (стадии IB — IIIA).⁴⁴ Существует 4 подпротокола ALCHEMIST: 1) ALCHEMIST-скрининг (A151216; clinicaltrials.gov identifier NCT02194738); 2) ALCHEMIST-EGFR (A081105; NCT02193282); 3) ALCHEMIST-ALK (E4512; NCT02201992); 4) ALCHEMIST-иммунотерапия (Adjuvant Nivolumab in Resected Lung Cancers, ANVIL) (EA5142; NCT02595944).

Подпротокол ALCHEMIST-скрининг был утвержден для централизованного обследования пациентов с аденокарциномой на всей территории США и проведения геномного анализа для определения мутации *EGFR* и перегруппировки *ALK*. В рамках этого подпротокола планируется провести скрининг 8 тыс. пациентов с аденокарциномой до и после хирургической резекции и, основываясь на данных геномного анализа, распределить пациентов в другие подпротоколы ALCHEMIST. Пациенты с мутациями *EGFR* направляются в подпротокол ALCHEMIST-EGFR для оценки клинической эффективности Тарцева (эрлотиниба, ингибитора *EGFR*), а пациенты с перегруппировками *ALK* — в подпротокол ALCHEMIST-ALK для оценки эффективности кризотиниба (ингибитора *ALK* и *ROS1*). И наконец, пациенты, не имеющие мутаций *EGFR* или *ALK*, направляются в 4-й подпротокол (ANVIL), в котором изучается эффект ниволумаба (ингибитора PD-L1).⁴⁵ Эти исследования представляют собой рандомизированные клинические исследования III фазы, первичной конечной точкой которых служит

показатель общей выживаемости. Контрольные группы в исследованиях *ALCHEMIST-EGFR* и *ALCHEMIST-ALK* используют плацебо, в контрольной группе *ANVIL* применяется наблюдение.

В *ALCHEMIST-EGFR* планируется набрать 410 пациентов для достижения 85 % статистической мощности и 5 % односторонней ошибки 1-го рода, чтобы продемонстрировать отношение рисков для общей выживаемости 0,67 в пользу Тарцева (эрлотиниба). *ALCHEMIST-ALK* планирует набрать 378 пациентов для достижения 80 % статистической мощности и 5 % односторонней ошибки 1-го рода для установления такого же эффекта лечения.⁴⁶ *ANVIL* планирует набрать 714 пациентов для достижения первичной конечной точки: 30 % улучшения общей выживаемости и/или 33 % повышения выживаемости без признаков заболевания при использовании ниволумаба.⁴⁵

Основные виды терапии, недавно одобренные FDA для прецизионной онкологии

В табл. 2^{47–58} представлены основные виды таргетной терапии, используемые в прецизионной онкологии и получившие недавно одобрение FDA. На сегодняшний день одобрены 3 вида терапии, не зависящей от гистологического типа опухоли. Для этого было бы недостаточно только результатов исследований типа *basket*, однако предложенные данные соответствовали ключевому принципу исследований *basket*: унификации заболевания. Например, пембролизумаб, ингибитор белка программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), представляет собой первый опухоль-агностический препарат, получивший ускоренное одобрение FDA в марте 2017 г. для использования у взрослых и детей с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями с высокой микросателлитной нестабильностью (*MicroSatellite Instability-High*, MSI-H) или дефицитом репарации неправильно спаренных оснований ДНК (*dMMR*).⁴⁷ Это одобрение было основано на совокупном анализе степени и длительности опухолевого ответа, наблюдаемого у 149 пациентов с 15 различными опухолями в пяти исследованиях с одной группой пациентов: *KEYNOTE-016* (исследование МК-3475 у пациентов с опухолями с MSI [когорты А, В и С]; *clinicaltrials.gov* identifier NCT01876511); *KEYNOTE-164* (исследование пембролизумаба [МК-3475] в качестве монотерапии у участников с ранее леченным местно-распространенным неоперабельным или метастатическим колоректальным раком, NCT02460198); *KEYNOTE-158* (исследование пембролизумаба [МК-3475] у участников с солидными опухолями на поздних стадиях, NCT02628067); *KEYNOTE-012* (исследование пембролизумаба [МК-3475] у участников с солидными опухолями на поздних стадиях, NCT01848834) и *KEYNOTE-028* (исследование пембролизумаба [МК-3475] у участников с солидными опухолями на поздних стадиях, NCT02054806).^{47, 48} Участники этих исследований имели общие факторы риска в виде мутаций MSI-H и *dMMR*.

Ларотректиниб, ингибитор тропомиозин-рецепторной киназы (TRK) – второй опухоль-агностический препарат, одобренный FDA.⁵⁰ В ноябре 2018 г. FDA в ускоренном порядке одобрило ларотректиниб для использования у взрослых и детей с неоперабельными или метастатическими опухолями с нейротропными фузиями TRK.⁵⁰ Препарат был одобрен на основании результатов совокупного анализа показателей и длительности ответа опухоли, полученных у 55 пациентов с 16 различными видами рака в трех исследованиях с одной экспериментальной группой: *LOXOTRK-14001* (Исследование безопасности препарата ларотректиниб у взрослых, проходящих лечение от рака; *clinicaltrials.gov* identifier NCT02122913); *SCOUT* (Исследование безопасности и эффективности препарата ларотректиниб для лечения опухолей с *NTRK*-фузиями у детей; NCT02637687); *NAVIGATE* (Исследование эффективности препарата ларотректиниб у взрослых и детей с солидными опухолями с *NTRK*-фузиями; NCT02576431).^{50–52} Фузии TRK в этих исследованиях определялись методами секвенирования нового поколения или флуоресцентной гибридизации *in situ* в соответствии с процедурами и порядком, утвержденными в каждой лаборатории.⁵²

Энтректиниб, ингибитор тирозинкиназы (TKI) – третий из препаратов, одобренных FDA в ускоренном порядке в августе 2019 г.⁵³ Как и два ранее упомянутых препарата, энтректиниб был одобрен на основании результатов трех исследований без контрольной группы: *ALKA* (База данных регулирующих органов Евросоюза по клиническим исследованиям лекарственных препаратов, 2012-000148-88), *STARTRK-1* (Исследование перорального *RXDX-101* у взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком с молекулярными альтерациями *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *ROS1* и *ALK*; *clinicaltrials.gov* identifier NCT02097810) и *STARTRK-2* (Исследование типа *basket* препарата энтректиниб [*RXDX-101*] для лечения пациентов с солидными опухолями с перегруппировками (фузиями) генов *NTRK1/2/3* [Trk A/B/C], *ROS1* и *ALK*; NCT02568267).^{53, 54}

Вемурафениб – еще один ключевой таргетный препарат, одобренный FDA для применения в прецизионной онкологии. Этот ингибитор *BRAF*-киназы был впервые одобрен в 2011 г. для лечения метастатической меланомы с мутациями *BRAF* V600.⁵⁸ В ноябре 2017 г. вемурафениб получил одобрение для лечения взрослых пациентов с болезнью Эрдгейма–Честера и мутациями *BRAF* V600. Это был первый препарат, одобренный FDA для лечения редкого рака крови.⁵⁵ Одобрение было основано на результатах мультикогортного нерандомизированного исследования II фазы с дизайном *basket* *VE-BASKET* (Исследование вемурафениба у пациентов с опухолями, имеющими мутации *BRAF* V600).⁵⁵ В этом исследовании участников с немеланомными опухолями с мутациями *BRAF* V600 разделили на 7 подгрупп, а показатель объективного ответа стал первичной конечной точкой исследования.⁵⁶ Пациенты с болезнью Эрдгейма–Честера ($n = 26$) и с гистиоцитозом из клеток Лангерганса ($n = 26$), у которых выявили мутации

Таблица 2. Недавно одобренные Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) виды таргетной терапии для прецизионной онкологии

Препарат (дата одобрения)	Ссылка	Механизм действия	Показания	Способ одобрения	Название исследования	Основания для одобрения
Пембролизумаб (март 2017)	FDA 2017, ⁴⁷ Magcus 2019, ⁴⁸ Le 2015 ⁴⁹	Ингибитор PD-1	Взрослые и дети с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями с MSI-H или dMMR	Ускоренное одобрение на основе показателя и длительности ответа опухоли	KEYNOTE-016 (NCT01876511); KEYNOTE-164 (NCT02460198); KEYNOTE-158 (NCT02628067); KEYNOTE-012 (NCT01848834); KEYNOTE-028 (NCT02054806)	Одобен на основе суммарного анализа пяти исследований с одной группой
Ларотрентиниб (ноябрь 2018)	FDA 2018, ⁵⁰ Chen & Chi 2019, ⁵¹ Drilon 2018 ⁵²	Ингибитор TRK	Взрослые и дети с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями с нейротропными фузиями TRK	Ускоренное одобрение на основе показателя и длительности ответа опухоли	LOXO-TRK-14001 (NCT02122913); NAVIGATE (NCT02576431); SCOUT (NCT02637687)	Одобен на основе суммарного анализа трех исследований с одной группой
Энтретиниб (август 2019) ^a	FDA 2019, ⁵³ Dementi 2018 ⁵⁴	Ингибитор TKI	Взрослые и дети с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями с нейротропными фузиями TRK без опций лечения	Ускоренное одобрение на основе показателя и длительности ответа опухоли	ALKA-372-001 (EudraCT 2012-000148-88); STARTTRK-1 (NCT02097810); STARTTRK-2 (NCT02568267)	Одобен на основе суммарного анализа трех исследований с одной группой
Вемурафениб (ноябрь 2017) ^b	FDA 2017, ⁵⁵ Hutman 2015, ⁵⁶ Diamond ⁵⁷	Ингибитор фермента BRAF	Болезнь Эрдгейма-Честера с мутациями BRAF V600	Обычное одобрение	VE-Basket (NCT01524978)	Одобен на основе результатов группы «другие солидные опухоли» мультисетового исследования basket II фазы

Аббревиатуры: ALKA-372-001 – исследование фазы I/II энтретиниба; EudraCT – база данных Евросоюза по клиническим исследованиям лекарственных препаратов; dMMR – дефицит репарации неправильно спаренных оснований ДНК; KEYNOTE-016 – исследование MK-3475 у пациентов с опухолями с микросателлитной нестабильностью (когорты A, B и C); KEYNOTE-164 – исследование пембролизумаба (MK-3475) в качестве монотерапии у участников с ранее леченным местно-распространенным неоперабельным или метастатическим колоректальным раком; KEYNOTE-158 – исследование пембролизумаба (MK-3475) у участников с солидными опухолями на поздних стадиях; KEYNOTE-012 – исследование пембролизумаба (MK-3475) у участников с солидными опухолями на поздних стадиях; KEYNOTE-028 – исследование пембролизумаба (MK-3475) у участников с солидными опухолями с метастатическим колоректальным раком; LOXO-TRK-14001 – исследование эффективности ларотрентиниба у взрослых, проходящих лечение от рака; MSI-H – высокая микросателлитная нестабильность; NAVIGATE – исследование эффективности ларотрентиниба у взрослых и детей с солидными опухолями с NTRK-фузиями; PD-1 – белок программируемой клеточной смерти 1; SCOUT – исследование безопасности и эффективности ларотрентиниба для лечения опухолей с мутациями NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 и ALK; STARTTRK-2 – исследование типа basket энтретиниба (RXDX-101) у пациентов с солидными опухолями с мутациями генов NTRK1/2/3, ROS1 и ALK; TKI – ингибитор тирозинкиназы; TRK – рецептор тирозинкиназы; VE-Basket – исследование вемурафениба у пациентов с опухолями, имеющими мутации BRAF V600.

^aЭнтретиниб был одобрен для лечения взрослых с метастатическим мелкоклеточным раком легкого с ROS1-позитивностью.

^bВемурафениб был одобрен в августе 2011 г. для лечения неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF V600.⁵⁸

BRAF ($n = 22$ и 4 соответственно), были включены в группу «другие солидные опухоли». ⁵⁷ У участников исследования с болезнью Эрдгейма–Честера и мутациями *BRAF* показатель объективного ответа составил 54,5 % (95 % доверительный интервал 32,2–76,6 %). ⁵⁷

Насколько нам известно, к моменту написания статьи (февраль 2020 г.) ни одно исследование с дизайном *umbrella* не привело к одобрению какого-либо препарата FDA, а вемурафениб – все еще единственный таргетный препарат, одобренный FDA на основе исследований с дизайном *basket*. Это неудивительно: многие исследования с указанными дизайнами еще продолжаются, и по природе они являются скорее экспериментальными, что лишний раз подчеркивает: исследования с объединяющим протоколом находятся на ранней стадии разработки и внедрения. ¹³ По этим причинам пока трудно оценить успехи или неудачи таких дизайнов клинических исследований.

Основные положения, касающиеся исследований *basket* и *umbrella*

Биологическая достоверность

Существует несколько основных положений, лежащих в основе исследований с дизайном *basket* и *umbrella* (табл. 3). Прежде всего важно рассмотреть биологическую достоверность оцениваемых таргетных стратегий. Дизайны *basket* и *umbrella* были разработаны в соответствии с основным принципом прецизионной медицины, цель которой состоит в подборе терапии в зависимости от биологических особенностей пациента (предиктивных факторов риска), которые делают ответ на терапию более вероятным. Следовательно, положение о биологической достоверности – ключевое для исследований этого типа, поскольку информация об изучаемых заболеваниях и механизмах действия терапии будет использоваться для разработки стратегий таргетных вмешательств. Например, злокачественные опухоли часто имеют множественные генные мутации, однако важно отметить, что только некоторые из них могут быть пусковыми механизмами канцерогенного процесса, большинство же остаются «мутациями-пассажирами» и не влияют на процесс канцерогенеза. ⁵⁹ Очевидно, что терапевтические стратегии должны быть направлены против «мутаций-драйверов», но иногда их бывает трудно отличить от «мутаций-пассажира». ^{59, 60} Таким образом, для критической оценки исследований с дизайном *basket* и *umbrella* необходим тщательный анализ доклинических данных и биологических моделей, лежащих в основе таргетных стратегий.

Точность анализа биомаркеров

Помимо биологической достоверности, важным сообщением является точность анализа биомаркеров, применяемых в исследованиях *basket* и *umbrella*. Согласно идее, лежащей в основе таргетной терапии, вмешательство должно быть более эффективным в отношении заболеваний, характеризующихся наличием биомаркеров-мишеней,

по сравнению с заболеваниями без таких биомаркеров. Однако все медицинские тесты до некоторой степени неточны, поэтому в биомаркероориентированных исследованиях *basket* и *umbrella* можно ожидать определенной доли пациентов с ложноположительными и ложноотрицательными результатами. Было показано, что увеличение ложноположительных результатов снижает статистическую мощность биомаркероориентированных исследований на ранних стадиях, и, хотя это и не является обычной практикой, некоторое количество ложноположительных результатов следует учитывать при планировании исследования. ⁶¹ Точность анализа биомаркеров особенно важна на ранних этапах исследований *basket* и *umbrella* (исследования II фазы) с точки зрения увеличения вероятности отбора подходящих кандидатов для дальнейшего тестирования (III фазы). ⁶¹ Кроме того, для исследований *basket* большое значение имеет, чтобы точность определения биомаркеров была сходной для опухолей различных типов.

Взятие биологических образцов

Тщательное соблюдение процедуры забора биологических образцов очень важно, и особенно для исследований *basket*, поскольку они включают опухоли различных гистологических типов. Легкость взятия образца, его качество и количество должны быть сходны для различных опухолей. Стоит учитывать то, что может представлять сложность получение достаточного количества материала. ⁶² По сообщениям, даже в крупных центрах с квалифицированным персоналом только 70 % биопсий оказываются пригодными для молекулярного профилирования аденокарциномы легкого. ⁶³ Внедрение новых методов, таких как жидкая биопсия, ⁶⁴ представляет собой менее инвазивный способ изучения молекулярного профиля, однако следует тщательно взвесить результативность этого метода относительно пользы для пациента, кроме того, нельзя недооценивать важность гистопатологического исследования. ⁶⁵

Частота встречаемости биомаркеров

Набор пациентов и статистическая мощность чрезвычайно важны для любых клинических исследований. ⁶⁶ Прежде всего необходимо выяснить частоту встречаемости биомаркеров, которые будут использоваться в исследованиях *basket* и *umbrella*, поскольку от этого зависит размер выборки пациентов. Низкая частота биомаркеров приведет к небольшому числу подходящих для включения в исследование пациентов, и наоборот. Если распространенность биомаркера слишком низкая для исследований типа *basket*, могут возникнуть трудности с набором, т. е. можно не набрать нужное число пациентов на планируемый период проведения исследования. Аналогично, если распространенность биомаркера низкая в одной (или более) когорте пациентов в исследовании типа *umbrella*, будет сложно набрать пациентов со специфическими мутациями в группы таргетной терапии. Следовательно, планирование стратегий набора участников для достижения целевого размера

Таблица 3. Основные положения, касающиеся исследований с дизайном basket и umbrella

Основные требования	Детали
Биологическая достоверность	<ul style="list-style-type: none"> Необходима тщательная оценка клинических данных и биологических предпосылок, чтобы убедиться в биологической достоверности таргетных вмешательств
Точность тестов на биомаркеры	<ul style="list-style-type: none"> Важна точность анализа на биомаркеры; поскольку все тесты могут быть неточными, необходимо учитывать ложноположительные результаты на стадии планирования исследования, чтобы избежать снижения его мощности Если исследуется несколько типов опухолей, точность тестов должна быть сходной для всех типов
Взятие образцов	<ul style="list-style-type: none"> Процесс взятия образцов должен быть легким; необходимо достаточно высокое качество и адекватное количество материала, особенно в исследованиях с разными типами опухолей
Распространенность биомаркеров	<ul style="list-style-type: none"> Следует учитывать частоту встречаемости используемых биомаркеров, поскольку возможны трудности с набором участников исследования
Размер выборки и верность исходного предположения	<ul style="list-style-type: none"> Размер выборки для рандомизированных исследований basket и umbrella должен быть больше, чем для исследований без рандомизации В исследованиях basket и umbrella без контрольной группы планируемый размер выборки должен быть достаточным, чтобы исключить клинически незначимые эффекты терапии В рандомизированных исследованиях расчет размера выборки может быть сделан для общей когорты в исследованиях basket и для каждой из подгрупп в исследованиях umbrella Набор участников может быть более легким в исследованиях basket, поскольку выбор осуществляется из пула пациентов с разными опухолями. В исследованиях umbrella набор может быть более проблематичным, так как участники должны иметь один тип заболевания
Рандомизация	<ul style="list-style-type: none"> Таргетные стратегии полагаются на предиктивные факторы, определяющие, будет ли у пациента наблюдаться ответ на данный вид терапии Использование рандомизации и контрольной группы с адекватным объемом выборки может помочь определить, является ли данный фактор риска предиктивным или нет Если рандомизация невозможна, следует провести статистическую коррекцию, однако при малых выборках такая коррекция затруднена Если размер выборки адекватный, нужно учитывать, что статистическая коррекция возможна только для измеряемых факторов

выборки в течение определенного периода особенно важно для исследований с дизайном basket и umbrella, в которых число пациентов с таргетным биомаркером невелико.

Размер выборки и верность исходного предположения

Как уже было отмечено, для исследований basket и umbrella важен размер выборки, который зависит от клинической фазы конкретного исследования. Размер выборки для предварительных исследований (фаза II) меньше, чем размер, необходимый для подтверждающих исследований (фаза III), поскольку первые выполняют роль скринингового инструмента для оценки того, насколько исследуемый вид медицинского вмешательства заслуживает дальнейшего изучения.⁶⁷ В предварительных исследованиях может использоваться дизайн без контрольной группы (нерандомизированные исследования, фаза IIА) или рандомизированный дизайн (фаза IIВ).^{61, 67} Для исследований без рандомизации FDA рекомендует планируемый размер выборки, достаточный для исключения клинически незначимых эффектов лечения, кроме того, рекомендуется дизайн, ограничивающий использование неэффективных методов терапии, например двухступенчатый дизайн Симона (Simon's Two-Stage Design).^{12, 68}

Для исследований с дизайном basket расчет размера выборки может быть выполнен для всей когорты пациентов с различными опухолями. В таком случае один уровень лечебного эффекта будет использоваться для расчета

размера выборки. Иными словами, исходная концепция о наличии общего предиктивного фактора риска, который используется для унификации заболеваний в исследовании basket, должна быть валидной. Если таргетная терапия, применяемая в исследовании basket для опухолей с различной гистологией, оказывает разное терапевтическое воздействие на разные опухоли (ответ наблюдается только в одном типе опухоли), клинический эффект терапии может быть недооценен. Общий наблюдаемый терапевтический результат не будет столь значимым, поскольку не все типы опухолей, включенные в исследование, отвечают на терапию. Если исследование basket не показывает общего обнадеживающего результата, может возникнуть трудность в определении, насколько данный вид терапии эффективен для какого-либо одного типа опухоли.

Расчет выборки для исследований с дизайном umbrella, наоборот, может выполняться отдельно для каждой подгруппы, поскольку в таких исследованиях дается оценка нескольким видам таргетной терапии. FDA рекомендует использование общей контрольной группы для исследований такого дизайна.¹² Тем не менее, как и в исследованиях с дизайном basket, важнейшим остается положение о том, что используемые факторы риска являются предиктивными. Например, если данный вид терапии действительно эффективен, а положение о предиктивном факторе риска ошибочно, то клиническая эффективность этой таргетной терапии будет изучаться не в общей популяции (не среди «всех пришедших»), а только в одной субпопуляции. Следовательно, стратегия «все пришедшие»

вместо стратегии обогащения в исследованиях *umbrella*, если предполагаемый фактор риска не является таковым, может быть более удачной, поскольку позволит установить, что данный вид терапии является эффективным в общей популяции пациентов с данным заболеванием. Если же предположение о предиктивном факторе риска верно (или логично), исследования с дизайном *basket* и *umbrella* будут более полезными, чем исследования без отбора пациентов по определенному генотипу. Требования к размеру выборки для достижения определенного терапевтического эффекта будут сходными для исследований с дизайнами, использующими стратегии обогащения, и дизайном «все пришедшие». Однако набор будет более удобным в исследованиях с дизайном *basket*, когда набирают пациентов с различными опухолями, и наоборот, возможны трудности с набором пациентов в исследованиях с дизайном *umbrella*, поскольку отбор осуществляется из пула пациентов с одним заболеванием.

Рандомизация: предиктивные и прогностические факторы

Предиктивные факторы риска – это те характеристики пациента, которые связаны с ответом (или отсутствием такового) на определенный вид терапии.^{69, 70} В исследованиях *basket* и *umbrella* они используются для выявления ответа на целевые вмешательства. В отличие от предиктивных прогностические факторы относятся к характеристикам пациента, определяющим клинический исход независимо от используемой терапии.^{69, 70} Поскольку клинический исход определяется вне зависимости от того, получал пациент лечение или нет, при оценке терапии важно различать предиктивные и прогностические факторы. Однако в исследованиях *basket* и *umbrella*, которые не используют рандомизацию, трудно определить, является ли биомаркер, применяемый для данной терапии, предиктивным или прогностическим фактором.

Рандомизация позволяет устранить влияние отбора пациентов на результат и сформировать группы, сравнимые в отношении измеряемых и неизменяемых факторов.⁷¹ Следовательно, рандомизация подчеркивает особенности и отличия в эффектах терапии в сравниваемых группах, позволяя установить причинно-следственную связь между лечением и его результатом.^{71, 72}

В исследованиях *basket* и *umbrella* без контрольной группы трудно разграничить предиктивные и прогностические факторы. Например, клиническая эффективность данного экспериментального вмешательства может быть переоценена в исследованиях *basket* с одной группой пациентов и унифицирующим фактором риска, связанным с благоприятным прогнозом. Аналогично в исследованиях *umbrella* наличие в подгруппе (или подгруппах) пациентов благоприятного прогностического фактора риска может привести к переоценке эффекта терапии. И наоборот, если неблагоприятный прогностический фактор используется в качестве предиктивного для выбора стратегии вмешательства, эффект терапии может быть недооценен в обоих

типах исследований. В этих исследованиях рандомизация может помочь определить, являются ли факторы риска, используемые для выбора целевых стратегий, на самом деле предиктивными, поскольку помогает достичь баланса измеряемых и неизменяемых прогностических факторов между экспериментальной и контрольной группами.

Если рандомизация неосуществима, можно сделать статистические поправки, чтобы уменьшить искажение, вызванное невозможностью разграничить предиктивные и прогностические факторы риска. Однако статистические поправки затруднены при небольшом объеме данных, поэтому при малом размере выборки, даже при наличии статистических поправок, трудно избежать искажений.⁷³ Если же размер выборки адекватный, статистические поправки могут повлиять только на измеряемые факторы. Таким образом, рандомизация всегда является предпочтительной.

Оценка искажений в исследованиях *basket* и *umbrella*

Сейчас не существует специальных инструментов для оценки риска искажений в исследованиях *basket* и *umbrella*. Поскольку эти исследования могут проводиться с рандомизацией и без, читатели могут использовать 2 из существующих Кокрановских инструментов для оценки риска искажений: «Кокрановский пересмотренный инструмент для оценки риска искажений» (RoB 2)⁷⁴ и «Риск искажений в нерандомизированных клинических исследованиях» (ROBINS-I).⁷⁵ Инструмент RoB 2, предназначенный для оценки искажений в индивидуальных рандомизированных клинических исследованиях, охватывает качество рандомизации, отклонения от плановых вмешательств, незафиксированные результаты, измерение результатов и избирательность отчетов.⁷⁴

Инструмент ROBINS-I, разработанный для оценки искажений в нерандомизированных исследованиях, охватывает аналогичные области (отклонение от плановых вмешательств, незафиксированные результаты, измерение результатов и избирательность отчетов) и 3 дополнительных аспекта: искажающие прогностические переменные, отбор участников и неправильную классификацию вмешательств, связанных или не связанных с результатом.⁷⁵ В табл. 3 представлены важные дополнительные соображения, на которые читателю стоит обратить внимание при оценке публикаций, описывающих исследования с дизайном *basket* и *umbrella*. Например, важно учитывать степень точности анализа биомаркеров, поскольку недостаточная точность может привести к неправильной классификации целевых вмешательств в рандомизированных исследованиях, даже если инструменты оценки искажений не охватывают эту область.

Выводы

Методологические достоинства исследований с дизайном *basket* и *umbrella* помогут ускорить процесс внедрения прецизионной медицины, и в частности онкологии, в клиническую практику. Рассмотрев основные характеристики

и примеры исследований с новыми типами дизайна, обращаем внимание на то, что при планировании подобных исследований необходимо учитывать такие важные факторы, как биологическая достоверность, точность тестов на биомаркеры, распространенность биомаркеров, размер выборки, предиктивная и прогностическая ценность биомаркеров, используемых для таргетных вмешательств.

Данная статья может быть использована клиницистами для критической оценки будущих публикаций, посвященных исследованиям basket и umbrella. Поскольку в литературе будет появляться все больше отчетов об исследованиях с такими типами дизайна, настоящий обзор может послужить инструментом, повышающим информированность читателей о новых дизайнах клинических исследований.

Литература

- Kumar-Sinha C, Chinnaiyan AM. Precision oncology in the age of integrative genomics. *Nat Biotechnol*. 2018;36:46-60.
- Abrams J, Conley B, Mooney M, et al. National Cancer Institute's precision medicine initiatives for the new national clinical trials network. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;34:71-76.
- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372:793-795.
- Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA*. 2015; 313:2119-2120.
- Ashley EA. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet*. 2016;17:507-522.
- National Institutes of Health. All of Us Research Program Overview. All of Us and Precision Medicine. Accessed December 19, 2019. allofus.nih.gov/about/about-allus-research-program
- The National Health Service (NHS). The NHS Long Term Plan. NHS; 2019. Accessed June 20, 2019. longtermplan.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/01/nhs-long-term-plan-june-2019.pdf
- Heckman-Stoddard BM, Smith JJ. Precision medicine clinical trials: defining new treatment strategies. *Semin Oncol Nurs*. 2014;30:109-116.
- Berry DA. The Brave New World of clinical cancer research: adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. *Mol Oncol*. 2015;9:951-959.
- Lee JJ, Liu S, Chen N. Biomarker-based Bayesian adaptive designs for targeted agent development – implementation and lessons learned from the BATTLE Trial. Accessed December 19, 2019? newton.ac.uk/files/seminar/20110815140014452-152818.pdf
- Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med*. 2017;377:62-70.
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Guidance Document. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry. Guidance for Industry. FDA; 2018. Accessed December 19, 2019. fda.gov/downloads/Drugs/Guidance
- ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM621817.pdf
- Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*. 2019;20:572.
- Siden EG, Park JJ, Zoratti MJ, et al. Reporting of master protocols towards a standardized approach: a systematic review. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019;15:100406.
- Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: review and new trial designs. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;12:1-8.
- Lam VK, Papadimitrakopoulou V. Master protocols in lung cancer: experience from Lung Master Protocol. *Curr Opin Oncol*. 2018;30:92-97.
- Ledford H. "Master protocol" aims to revamp cancer trials: pilot project will bring drug companies together to test targeted lung-cancer therapies. *Nature*. 2013;498:146-148.
- Redman MW, Allegra CJ. The master protocol concept. *Semin Oncol*. 2015;42:724-730.
- Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol*. 2017;28:34-43.
- Ornes S. Core concept: basket trial approach capitalizes on the molecular mechanisms of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:7007-7008.
- Li BT, Makker V, Buonocore DJ, et al. A multi-histology basket trial of adotrastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified cancers [abstract]. *J Clin Oncol*. 2018;36(15 suppl):2502.
- Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:2532-2537.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-1791.
- Amiri-Kordestani L, Blumenthal GM, Xu QC, et al. FDA approval: adotrastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20:4436-4441.
- Parmar MK, Sydes MR, Cafferty FH, et al. Testing many treatments within a single protocol over 10 years at MRC Clinical Trials Unit at UCL: multi-arm, multi-stage platform, umbrella and basket protocols. *Clin Trials*. 2017;14:451-461.
- Turner N, Bye H, Kernaghan S, et al. Abstract OT1-06-03: The plasmaMATCH trial: a multiple parallel cohort, open-label, multi-centre phase II clinical trial of ctDNA screening to direct targeted therapies in patients with advanced breast cancer (CRUK/15/010). *Cancer Res*. 2018;78(4 suppl):OT1-06-03.
- Cancer Research UK. A trial using a blood test to find certain gene changes and decide treatment for advanced breast cancer (plasmaMATCH). *Cancer Research UK*; 2019. Accessed September 9, 2019. cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-using-a-blood-test-to-find-certain-gene-changes-and-decide-treatment-for-advanced-breast#undefined.
- Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2011;120:185-188.
- Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res*. 2004;64:3958-3965.
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361:123-134.
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908-1919.
- Muhlbacher J, Jilma B, Wahrmann M, et al. Blockade of HLA antibody-triggered classical complement activation in sera from subjects dosed with the anti-C1s monoclonal antibody TNT009 – results from a randomized first-in-human

- phase 1 trial. *Transplantation*. 2017;101:2410-2418.
33. The ASCO Post. IMPACT Trial Matches Treatment to Genetic Changes in the Tumor to Improve Survival Across Multiple Cancer Types. HSP News Service, LLC; 2018. Accessed December 19, 2019. ascopost.com/News/58897
 34. Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1324-1334.
 35. Moore KN, Mannel RS. Is the NCI MATCH trial a match for gynecologic oncology? *Gynecol Oncol*. 2016;140:161-166.
 36. Lih CJ, Sims DJ, Harrington RD, et al. Analytical validation and application of a targeted next-generation sequencing mutation-detection assay for use in treatment assignment in the NCI-MPACT Trial. *J Mol Diagn*. 2016;18:51-67.
 37. Lih CJ, Takebe N. Considerations of developing an NGS assay for clinical applications in precision oncology: the NCI-MATCH NGS assay experience. *Curr Probl Cancer*. 2017;41:201-211.
 38. Kummur S, Williams M, Lih C-J, et al. NCI impact: National Cancer Institute molecular profiling-based assignment of cancer therapy [abstract]. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 suppl):tps2642.
 39. Ferrarotto R, Redman MW, Gandara DR, Herbst RS, Papadimitrakopoulou VA. Lung-MAP – framework, overview, and design principles. *Chin Clin Oncol*. 2015; 4:36.
 40. Papadimitrakopoulou V, Redman M, Borghaei H, et al. 830 A phase II study of durvalumab (MEDI4736) for previously treated patients with stage IV squamous NSCLC (SqNSCLC): Lung-MAP sub-study SWOG S1400A. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 2):mdx091.003.
 41. Wade JL, Langer CJ, Redman M, et al. A phase II study of GDC-0032 (taselisib) for previously treated PI3K positive patients with stage IV squamous cell lung cancer (SqNSCLC): LUNG-MAP sub-study SWOG S1400B. [abstract]. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):9054.
 42. Edelman MJ, Redman MW, Albain KS, et al. A phase II study of palbociclib (P) for previously treated cell cycle gene alteration positive patients (pts) with stage IV squamous cell lung cancer (SCC): Lung-MAP sub-study SWOG S1400C [abstract]. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):9056.
 43. Southwest Oncology Group (SWOG) Cancer Research Network. A Master Protocol to Evaluate Biomarker-driven Therapies and Immunotherapies in Previously-Treated Non-Small Cell Lung Cancer (Lung-MAP Screening Study). SWOG; 2019. Accessed November 19, 2019. swog.org/clinical-trials/lungmap
 44. Govindan R, Mandrekar SJ, Gerber DE, et al. ALCHEMIST trials: a golden opportunity to transform outcomes in early-stage nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21:5439-5444.
 45. Chaft JE, Dahlberg SE, Khullar OV, et al. EA5142 adjuvant nivolumab in resected lung cancers (ANVIL) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15 suppl):TPS8581.
 46. Gerber DE, Oxnard GR, Mandrekar SJ, et al. ALCHEMIST: a clinical trial platform to bring genomic discovery and molecularly targeted therapies to early-stage lung cancer [abstract]. *J Clin Oncol*. 2015;33(15 suppl):TPS7583.
 47. US Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. FDA; 2017. Accessed December 19, 2019. fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdagrants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication
 48. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25:3753-3758.
 49. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520.
 50. US Food and Drug Administration (FDA). FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. FDA; 2018. Accessed December 19, 2019. fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solidtumors-ntrk-gene-fusions-0
 51. Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *J Hematol Oncol*. 2018;11:78.
 52. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378:731-739.
 53. US Food and Drug Administration (FDA). FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. FDA; 2019. Accessed December 19, 2019. fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc
 54. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. LBA17. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001 [abstract]. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl 8):mdy424.017.
 55. US Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first treatment for certain patients with Erdheim-Chester Disease, a rare blood cancer. FDA; 2017. Accessed December 19, 2019. fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-certain-patients-erdheimchester-disease-rare-blood-cancer
 56. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373:726-736.
 57. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol*. 2018;4:384-388.
 58. Kim G, McKee AE, Ning YM, et al. FDA approval summary: vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAFV600E mutation. *Clin Cancer Res*. 2014;20:4994-5000.
 59. Pon JR, Marra MA. Driver and passenger mutations in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:25-50.
 60. Brown AL, Li M, Goncarencu A, Panchenko AR. Finding driver mutations in cancer: elucidating the role of background mutational processes. *PLoS Comput Biol*. 2019;15:e1006981.
 61. Park JJ, Harari O, Dron L, Mills EJ, Thorlund K. Effects of biomarker diagnostic accuracy on biomarker-guided phase 2 trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019;15:100396.
 62. Bubendorf L, Lantuejoul S, de Langen AJ, Thunnissen E. Nonsmall cell lung carcinoma: diagnostic difficulties in small biopsies and cytological specimens: number 2 in the series "Pathology for the Clinician" edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. *Eur Respir Rev*. 2017;26:170007.
 63. Iding JS, Krinsky W, Browning R. Tissue requirements in lung cancer diagnosis for tumor heterogeneity, mutational analysis and targeted therapies: initial experience with intra-operative Frozen Section Evaluation (FROSE) in bronchoscopic biopsies. *J Thorac Dis*. 2016;8(suppl 6):S488-S493.
 64. Arnetz B. Update on the types and usage of liquid biopsies in the clinical setting: a systematic review. *BMC Cancer*. 2018;18:527.
 65. Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. *Clin Chem*. 2015;61:112-123.
 66. Huang GD, Bull J, Johnston McKee K, et al. Clinical trials recruitment planning: a proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials*. 2018;66:74-79.
 67. Brown SR, Gregory WM, Twelves CJ, et al. Designing phase II trials in cancer: a systematic review and guidance. *Br J Cancer*. 2011;105:194-199.
 68. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin*

- Trials. 1989;10:1-10.
69. Clark GM, Zborowski DM, Culbertson JL, et al. Clinical utility of epidermal growth factor receptor expression for selecting patients with advanced non-small cell lung cancer for treatment with erlotinib. *J Thorac Oncol.* 2006;1:837-846.
70. Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: examples from a clinical trial of erlotinib. *Mol Oncol.* 2008;1:406-412.
71. Friedman LM, Furberg C, DeMets DL, Reboussin D, Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials.* Springer; 2015.
72. Cartwright N. What are randomized controlled trials good for? *Philos Stud.* 2010;147:59.
73. Roberts C, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: baseline imbalance in randomised controlled trials. *BMJ.* 1999;319:185.
74. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:14898.
75. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.

Физические упражнения – лекарство для онкологических больных: помощь клиницистов¹

Кэтрин Г. Шмитц, PhD, MD¹; Анна М. Кэмпбелл, PhD²; Мартин М. Стуивер, PT, PhD^{3–5}; Бернардин М. Пинто, PhD⁶; Анна Л. Шварц, PhD⁷; Стивен Моррис, PT, PhD⁸; Дженифер А. Лигибел, MD⁹; Андреа Шевиль, MD¹⁰; Даниэль Гальвао, PhD¹¹; Кэтрин М. Альфано, PhD¹²; Альпа В. Пател, PhD¹³; Триша Хью, PhD¹⁴; Линн Х. Гербер, MD¹⁵; Роберт Саллис, MD¹⁶; Нирадж Дж. Гузани, MD, MS¹⁷; Николь Л. Стаут, PT, PhD¹⁸; Лейтон Чан, MD, PhD¹⁸; Фиона Флауэрс, BS¹⁹; Колин Дойл, MS, RD²⁰; Сьюзен Хелмрич, PhD²¹; Уильям Бейн, PhD²²; Джона Соколоф, DO²³; Керри М. Уинтерс-Стоун, PhD²⁴; Кристи Л. Кэмпбелл, BSc, PT, PhD²⁵; Чарльз Э. Мэтьюз, PhD²⁶

¹Научный отдел общественного здоровья, Медицинский колледж Пенн, Херши, штат Пенсильвания, США; ²Школа прикладных наук, Университет Напьер, Эдинбург, Великобритания; ³Центр качества жизни, Онкологический институт, Амстердам, Нидерланды; ⁴ACHIEVE, Факультет здравоохранения, Амстердамский университет прикладных наук, Амстердам, Нидерланды; ⁵Отделение клинической эпидемиологии, биостатистики и биоинформатики, Амстердамский университет, Амстердам, Нидерланды; ⁶Колледж сестринского дела, Университет Южной Каролины, Колумбия, штат Южная Каролина, США; ⁷Школа сестринского дела, Университет Северной Аризоны, Флагстафф, Аризона, США; ⁸Отделение физиотерапии, Уингейтский университет, Уингейт, Северная Каролина, США; ⁹Отделение онкогинекологии, Онкологический институт Дана Фарбер, Бостон, штат Массачусетс, США; ¹⁰Отделение физиотерапии и реабилитации, Клиника Мэйо, Рочестер, Миннесота; ¹¹Исследовательский институт спортивной медицины, Университет Эдит Кован, Джоундалуп, Западная Австралия, Австралия; ¹²«Выживаемость», Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия, США; ¹³Поведенческие и эпидемиологические исследования, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия, США; ¹⁴Управление данными и информацией, Университет Калифорнии в Сан-Франциско, Сан-Франциско, Калифорния, США; ¹⁵Администрация и политика здравоохранения, Университет Джорджа Мейсона, Ферфакс, штат Вирджиния, США; ¹⁶«Семейная медицина», консорциум «Кайзер Перманент» в Южной Калифорнии, Пасадена, Южная Калифорния, США; ¹⁷Отделение хирургии, Онкологический институт Пенн, Херши, штат Пенсильвания, США; ¹⁸Отделение реабилитационной медицины, Национальный институт здоровья, Бетесда, штат Мэриленд, США; ¹⁹Фонд Macmillan Cancer Support, Лондон, Великобритания; ²⁰Отдел профилактики рака, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия, США; ²¹Защита пациента, Беркли, штат Калифорния, США; ²²Центр Sunflower Wellness, Сан-Франциско, Калифорния, США; ²³Спортивная медицина и реабилитация, Медицинский центр Лангона Нью-Йоркского университета, Нью-Йорк, США; ²⁴Онкологический институт Нейта, Школа сестринского дела, Университет здравоохранения и науки штата Орегон, Портленд, Орегон, США; ²⁵Отделение физиотерапии, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; ²⁶Отделение эпидемиологии и генетики рака, Национальный институт рака, Бетесда, штат Мэриленд, США.

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2019;69:468-484.
© 2019 American Cancer Society.

Резюме. Многочисленные организации по всему миру публикуют основанные на доказательной медицине клинические руководства по физическим упражнениям для онкологических больных и лиц, перенесших рак. Недавно Американский колледж спортивной медицины обновил свои рекомендации по физической активности с целью профилактики рака и связанных с ним осложнений (усталость, тревожность, депрессия, снижение функциональности и качества жизни). Из-за недостаточного понимания онкологами своей роли в оценке, консультировании и включении пациентов в программы физической подготовки большинство онкологических больных и лиц, перенесших рак, не склонны к регулярной физической активности. Чтобы заполнить этот пробел, мы предлагаем воспользоваться инициативным проектом Американского колледжа спортивной медицины «Упражнения как лекарство». Клиницисты-онкологи могут консультировать и направлять пациентов на занятия по программам групповых, домашних или осуществляемых под наблюдением врача физических тренировок, организованных по месту жительства. Для этого требуются координация действий всех специалистов, поведенческие изменения со стороны врачей, пациентов, физиотерапевтов, реабилитологов и других профессионалов, занимающихся организацией спортивных занятий. Поведенческие изменения – одна из многочисленных трудностей на пути реализации предложенного плана. Другая сложность состоит в том, что нередко отсутствуют условия для выявления, отбора и направления пациентов на участие в программах, существует необходимость создания реестра программ, доступных для онкологических пациентов, решения вопросов стоимости и компенсации расходов, подготовки кадров. Мы призываем к действию всех, от кого зависят создание соответствующих условий и осуществление мер, необходимых для максимальной физической активности онкологических больных и тех, кто уже справился с болезнью.

Ключевые слова: физические упражнения, лечебная гимнастика и реабилитация, физиотерапия, поддерживающее лечение

Введение

Американские и международные организации, в том числе Американское противораковое общество (American Cancer Society, ACS),¹ Американский колледж спортивной медицины (American College of Sports Medicine, ACSM),² Австралийское научное общество по физической культуре и спорту (Exercise and Sports Science Australia),³ «Онкологическая помощь Онтарио» (Cancer Care Ontario)⁴ и Общество клинической онкологии Австралии (Clinical Oncology Society of Australia),⁵ опубликовали рекомендации по физической подготовке для пациентов, больных раком или перенесших это заболевание. В марте 2018 г.

¹Перевод статьи публикуется в сокращенном виде.

Таблица 1. Обзор доказательств того, что физическая активность помогает предотвращать рак и улучшает выживаемость при онкологических заболеваниях⁶

Уровень доказательности	Физическая активность и снижение риска развития рака ^a	Сидячий образ жизни и повышение риска развития рака ^a	Физическая активность до диагноза и улучшение онкологической выживаемости ^b	Физическая активность после диагноза и улучшение онкологической выживаемости ^b
Высокий	Рак толстой кишки, эндометрия, почки, ^c мочевого пузыря, ^c пищевода (аденокарцинома), ^d желудка (кардия) ^c			
Средний	Рак легкого ^c	Рак эндометрия, ^d толстой кишки, ^c легкого ^c	Рак молочной железы, толстой кишки	Рак молочной железы, толстой кишки, предстательной железы
Ограниченный	Миелома, гематологические виды рака, ^c рак органов головы и шеи, ^c поджелудочной железы, ^c яичника, ^c предстательной железы ^c	Рак печени ^e		

^aУровень доказательности на основе докладов Консультативного комитета по разработке клинических руководств по физической активности (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, PAGAC)⁷ и Всемирного фонда исследований рака (World Cancer Research Fund, WCRF)⁷ (2018).
^bУровень доказательности на основе обзора Круглого стола, организованного Американским колледжем спортивной медицины.⁶
^cУровень доказательности только на основе заключения PAGAC.⁸
^dУровень доказательности WCRF считает ограниченным.⁷
^eУровень доказательности только на основе заключения WCRF.⁷

ACSM организовал второй Круглый стол для обсуждения и решения вопросов, связанных с физической активностью (ФА) больных, профилактикой и контролем заболевания. Семнадцать организаций разных профилей участвовали в заседании Круглого стола, на котором были пересмотрены и обновлены предыдущие рекомендации. Результаты этой работы нашли отражение в трех статьях.

В первой статье представлены доказательства того, что физическая активность снижает риск развития рака и улучшает выживаемость пациентов с онкологическими диагнозами.⁶ Эти доказательства, как и последние данные из других источников,^{7,8} представлены в табл. 1. Экспертная группа ACSM согласилась с выводами других научных обзоров о том, что физическая активность предупреждает развитие как минимум семи видов рака и улучшает

выживаемость больных раком молочной железы (РМЖ), предстательной железы (РПЖ) и толстой кишки.

Вторая статья представляет широкую базу научных данных, подтверждающих, что назначение физических упражнений улучшает некоторые аспекты жизни онкологических больных (кроме диагностики, опухолевой нагрузки, рецидивов и смертности).¹⁰ Как заключили эксперты ACSM, накоплено достаточно доказательств эффективности дозированной физической нагрузки в снижении утомляемости, улучшении качества жизни и физических функций, облегчении симптомов тревожности и депрессии.¹⁰ Был отмечен факт безопасности силовых тренировок для пациенток с развивающимся лимфатическим отеком (или риском его развития) при РМЖ¹⁰ (табл. 2). Обзор 2018 г. подтвердил выводы Круглого стола 2010 г. о том,

Таблица 2. Уровень доказательности положительного влияния физических упражнений на показатели качества жизни онкологических больных¹⁰

Высокий уровень ^a	Умеренный уровень	Недостаточный уровень
Снижение тревожности	Сон	Кардиотоксичность
Меньше симптомов депрессии	Здоровье костей (профилактика остеопороза, но не костных метастазов)	Периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией
Снижение усталости		Когнитивная функция
Улучшение качества жизни		Падения
Улучшение физических функций		Тошнота
Отсутствие риска образования лимфедемы верхних конечностей		Боль
		Сексуальная функция
		Переносимость лечения

^aЭффективные программы для улучшения показателей качества жизни – аэробные или силовые тренировки умеренной интенсивности 3 раза в неделю с одним исключением. При выполнении только силовых упражнений симптомы тревожности и депрессии не уменьшаются, однако они становятся меньше при выполнении только аэробных упражнений или сочетании силовых и аэробных тренировок. Обзор научных доказательств и схема оценки доказательств описаны в другой статье Круглого стола, организованного Американским колледжем спортивной медицины.¹⁰

что физические занятия безопасны для пациентов, перенесших онкологические заболевания, и что эти больные должны избегать сидячего образа жизни.² На основании собранных данных Круглый стол подготовил обновление рекомендаций по физическим упражнениям. Было отмечено, что большинство показателей жизни онкологических пациентов, для которых уровень доказательств пользы физических упражнений оценивался как «высокий» (см. табл. 2), улучшается при выполнении аэробных упражнений 3 раза в неделю в течение 30 мин и силовых тренировок 2 раза в неделю (1 тренировка на одну основную группу мышц, 8–15 повторов за подход, 2 подхода в течение тренировки с постепенным небольшим увеличением нагрузки). Если доказательства пользы физических упражнений были умеренными или недостаточными, экспертная группа свои рекомендации оценивала как предварительные или же они вовсе отсутствовали.

В данной, третьей, статье мы рассматриваем элементы проекта ACSM «Упражнения как лекарство» (Exercise Is Medicine) с целью преодоления барьеров, мешающих врачам-онкологам включать физические упражнения в перечень медицинских назначений.^{1–5, 11}

Несмотря на приведенные выше факты, опрос более 9 тыс. бывших онкологических пациентов, включенных в исследование ACS Study of Cancer Survivors II, показал, что только у 30–40 % из них физическая активность соответствовала критериям, указанным в рекомендациях.^{12, 13} В обзоре «Национальные тенденции информированности населения о здоровье» примерно 45 % опрошенных лиц, прошедших лечение от рака, сообщили, что регулярно занимаются физическими упражнениями, — эта цифра варьировала в зависимости от локализации опухоли (32 % пациенток с РМЖ vs 53 % пациентов с РПЖ).⁹ По данным из Великобритании, 31 % онкологических и бывших онкологических пациентов ведут абсолютно пассивный образ жизни.¹⁴ Причины этого разнообразны, однако, как показали многочисленные исследования, это связано с отсутствием рекомендаций со стороны лечащего врача.^{15–17} Более 80 % пациентов, перенесших РМЖ, РПЖ и колоректальный рак (КРР), заинтересованы в получении таких рекомендаций.^{18–20} Между тем только 9 % медсестер и 19–23 % врачей-онкологов рекомендуют пациентам программы физических тренировок.^{13, 17, 21, 22} Недавний опрос 971 онколога, проведенный Американским обществом клинической онкологии, показал, что 78,9 % респондентов согласились с тем, что врачи должны рекомендовать занятия физкультурой своим пациентам.²³ Среди причин, мешающих направлению пациентов на участие в программах физических тренировок, — недостаточная информированность врачей о пользе упражнений для онкологических больных, неуверенность в их безопасности и адекватности для конкретного пациента, недостаток знаний о доступных программах тренировок для этой категории населения, необходимость повышения уровня знаний для правильного назначения тренировок и преодоления стереотипа,

что забота о физической активности пациента выходит за пределы обязанностей онколога.^{21, 22, 24–26}

Подводя итог, можно сказать, что имеющиеся научные данные подтверждают пользу занятий физкультурой, а пациенты и врачи-онкологи в основном согласны с тем, что больные должны быть физически активны как во время лечения, так и после него. Чтобы перевести все эти знания в конкретные оценки, советы, рекомендации и превратить их в стандартную клиническую практику, необходимо решить сложную проблему. Мы признаем важность таких задач, как повышение информированности врачей, усовершенствование программ тренировок, подготовка кадров, создание системы отбора пациентов и других изменений, необходимых для увеличения числа онкологических пациентов, вовлеченных в активный образ жизни. В конце этой статьи мы публикуем призыв к действию, направленный на разъяснение тех изменений на системном уровне, которые необходимы для постоянного роста числа физически активных онкологических пациентов. Прогресс даже в одном из перечисленных пунктов поможет отчасти решить эту непростую задачу.

Основная цель статьи — рассмотрение причин, препятствующих включению физических тренировок в стандарт онкологической помощи, с целью обеспечения врачей-онкологов инструментами, облегчающими задачу отбора и направления пациентов на занятия по подходящим безопасным и эффективным программам. Мы предоставляем инструкции и рекомендации с учетом предпочтений и возможностей больных в отношении выбора доступных и адекватных комплексов упражнений. С учетом проблем, которые могут возникнуть в ходе реализации этих рекомендаций, мы предлагаем ряд действий, способных помочь онкологам сделать направление пациентов на занятия по подходящим программам составной частью онкологической помощи.

Что онкологи могут сделать сейчас: оценить, посоветовать, направить

Инициатива «Упражнения как лекарство» возникла в 2007 г. Ее цель — оценка физической активности пациентов, консультирование и направление их на занятия физкультурой по соответствующим программам как стандарт профилактики и лечения хронических заболеваний.²⁷ Проект возник отчасти благодаря успешным клиническим исследованиям, в ходе которых врачи первичного звена направляли пациентов на занятия физкультурой.^{28, 29} Эти исследования были обусловлены положительным отношением врачей к консультациям по поводу отказа от курения или использованием правила «5А» (ask, advise, agree, assist, arrange for following-up — «спроси», «посоветуй», «согласись», «помоги», «организуй последующее наблюдение»).³⁰ На сегодняшний день «Упражнения как лекарство» приняты несколькими онкологическими клиниками первичного звена³¹, а также тремя крупными системами здравоохранения в США.^{32–35} Пока лишь в нескольких исследованиях в рамках

оказания онкологической помощи использовались элементы программы «Упражнения как лекарство»,¹⁶ хотя накопленные данные поддерживают подобный подход ко всем пациентам с хроническими заболеваниями, включая онкологических больных и вылечившихся пациентов.^{1–3, 5, 10, 23} На этом основании мы предлагаем внедрить его в онкологических клиниках и центрах.

В недавней публикации Американского общества клинической онкологии рекомендуется тот же подход «5А» как основа инициативы «Упражнения как лекарство».²³ Безопасность этих рекомендаций подтверждается данными многочисленных исследований^{16, 36} и метаанализов^{37–39} об отсутствии нежелательных эффектов занятий физкультурой у онкологических больных вообще и физических упражнений, рекомендованных онкологами, в частности.

Шаг 1. Оценка

Программа «Упражнения как лекарство» включает физическую активность в число витальных признаков, и оценка такого признака клиницистами или врачебной командой должна привести к определенным рекомендациям. Регулярная оценка физической активности пациента во время посещений врача может играть роль стимула для больного, даже если раньше он не следовал советам вести более подвижный образ жизни. Сами вопросы об активности должны убедить пациента в том, что врач считает этот аспект существенным для нормального функционирования и выздоровления. Физическая активность могла бы стать таким же жизненно важным критерием, как артериальное давление, и так же фиксироваться в электронной истории болезни.⁴⁰ Многие медицинские организации в США уже придают физической активности статус витального признака, включая компанию Prisma Health в Южной Каролине, Intermountain Health в Юте и Kaiser Permanente.^{32–35} Как отмечено в одном исследовании, пациенты с метастатическим неоперабельным раком легкого предполагали, что лечащие врачи были осведомлены об их функциональном статусе и уровне активности, и неупоминание и отсутствие вопросов на эту тему интерпретировали как молчаливое одобрение своего пассивного образа жизни.²⁵ Думают ли так же все остальные онкологические больные, неизвестно. Следует принять во внимание, что пациенты скорее будут регулярно выполнять какие-либо физические упражнения, если получат такой совет от своего лечащего врача-онколога.^{16, 17, 36} Когда пациент понимает, что занятия физкультурой могут помочь облегчить симптомы, связанные с болезнью (усталость, плохой функциональный статус), он с большей вероятностью будет следовать совету врача.

Шаг 2. Совет

Клиницисты могут посоветовать пациентам увеличить физическую активность, если на данный момент они не достигли рекомендованного уровня, что ведет к шагу 3: направлению на занятия по соответствующей программе.

Шаг 3. Направление

Пациентам необходимо направление на занятия по программе тренировок, соответствующей уровню их физической активности, медицинскому статусу и личным предпочтениям.^{41, 42} Некоторые пациенты, уже занимающиеся физкультурой, возможно, захотят продолжить занятия самостоятельно, однако (особенно это касается периода лечения) следует помнить о риске развития побочных эффектов, способных стать препятствием для тренировок. Сами больные могут недооценивать влияние лечения на свои физические возможности, и стоит отметить, что физические упражнения, выполняемые под руководством специалиста, дают лучшие результаты.^{10, 43–47} Следовательно, даже физически активным пациентам необходима регулярная оценка уровня их активности. Желание онколога обсудить с пациентом степень его физической активности во время очередного визита в клинику отражает уверенность врача в положительном эффекте упражнений во время и после лечения, а направление пациента на занятия и дальнейшее наблюдение с оценкой его прогресса (или отсутствия такового) во время последующих визитов может сыграть ключевую роль в изменении поведения пациента, повлиять на его способность переносить лечение и реабилитационный период.

Важное значение имеют периодическое повторение указанных трех шагов (если меняется лечение или пациент сообщает об изменениях в своем функциональном статусе) и поддержка усилий пациента по постепенному увеличению физической активности с оценкой вновь появившихся эффектов или коморбидных состояний, которые могут препятствовать тренировкам или требовать их модификации. Такой подход согласуется с программой Национальной службы здравоохранения Великобритании «Каждый контакт должен быть значимым» (Making Every Contact Count),⁴⁸ которая предоставляет доказательное практическое руководство для внедрения последовательности «оценка – совет – направление» при каждом визите к врачу.

Рекомендуется разработать процесс включения скрининга физической активности в стандартный протокол онкологического лечения так же, как, например, сделано для скрининга дисстресса.⁴⁹ При необходимости «три шага» могут также стать частью плана ведения пациентов, уже прошедших лечение от онкологических заболеваний. Необходимо учитывать любые изменения в состоянии пациента, связанные с лечением, течением заболевания, влияющие на изменение его активности, которые также подлежат оценке.

В рамках шага 1 (оценка) следует задать пациенту два вопроса (рис. 1). Разработаны многочисленные эффективные и надежные короткие тесты для скрининговой оценки физической активности на врачебном приеме. Мы рекомендуем по одному вопросу, касающемуся аэробных и силовых упражнений, которые имеют прогностическую ценность для изменения массы тела, и других показателей, важных для хронических больных.^{33–35, 50} Эти вопросы позволяют врачу

Шаг 1. Оценка

Вопрос 1: Сколько дней за последнюю неделю вы занимались физическими упражнениями, при которых учащались сердцебиение и дыхание, в течение 30 мин и более?

Вопрос 2: Сколько дней за последнюю неделю вы выполняли физические упражнения для увеличения мышечной силы (например, поднятие тяжестей)?

Вопрос 3: Будут ли занятия безопасными для этого пациента при отсутствии медицинского наблюдения (ходьба, туризм, велосипед, поднятие тяжестей)?

Ответ: ДА
(Пациент ходит,
0–2 балла по шкале ECOG)

Шаг 2. Совет

Руководствуясь EIM ExRx для онкологических больных на основании активности на данный момент, увеличить:

- аэробные упражнения умеренной интенсивности (говорить, но не петь) 30 мин 3 раза в неделю;
- силовые упражнения 2 раза в неделю 20–30 мин

Шаг 3. Направление в лучшую доступную программу тренировок по месту жительства

Ответ: НЕТ, или я не уверен, некомпетент оценивать
(3+ по шкале ECOG или другие осложнения)

Шаг 2. Совет

Посоветовать пациенту амбулаторно проконсультироваться с реабилитологом для выбора дальнейших действий

Шаг 3. Направление реабилитологом в лучшую доступную программу тренировок по месту жительства

ПОВТОРЯТЬ РЕГУЛЯРНО ВО ВРЕМЯ ВИЗИТОВ ПАЦИЕНТА С НАЧАЛА АКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДО ЕГО ОКОНЧАНИЯ

Рис. 1. Руководство для клиницистов-онкологов по направлению пациентов на участие в программах занятий физкультурой. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная онкологическая группа; используется шкала оценки общего состояния онкологического больного; EIM – Exercise Is Medicine, ExRx – рекомендации инициативы «Упражнения как лекарство»

(медицинской команде) сравнить физическое состояние пациента с рекомендованным уровнем. Третий вопрос о том, будут ли упражнения безопасными для пациента в отсутствие медицинского наблюдения, врач должен задать самому себе. В случае утвердительного ответа нужно снабдить пациента стандартной формой (рис. 2), которую можно скачать на сайте exercisemedicine.org/movingthroughcancer, – в ней пациенту предписывается выполнять аэробные упражнения умеренной интенсивности в течение 30 мин 3 раза в неделю или силовые упражнения в течение 20–30 мин 2 раза в неделю.¹⁰ Согласно данным Мультидисциплинарного круглого стола по физической активности, профилактике и контролю рака, проведенного ACSM в 2018 г., такое предписание соответствует минимальной безопасной и эффективной дозе физической активности, помогающей справиться с тревожностью, депрессивными симптомами, усталостью, повысить качество жизни и восполнить дефицит функциональных возможностей.¹⁰ Врачи, разумеется, должны руководствоваться этими рекомендациями с учетом состояния пациента.

Однако часто возникают ситуации, когда онколог считает, что для пациента может быть небезопасным самостоятельное выполнение упражнений, или он не может однозначно ответить на 3-й вопрос (пример пациента № 1 ниже). В этом случае пациент должен быть направлен

к специалисту-реабилитологу для дальнейшей оценки его состояния (см. рис. 1). Направление на занятия по программам амбулаторной реабилитации также необходимо, если их цель – достижение определенного терапевтического эффекта.¹⁰

Для иллюстрации такой схемы приведем два примера. Пациент № 1 – мужчина 75 лет с метастатическим РПЖ, получал гормональную терапию в течение 12 мес. У пациента контролируемая гипертония, индекс массы тела соответствует ожирению, в анамнезе – сахарный диабет 2-го типа. Три года назад мужчина перенес операцию по поводу эндопротезирования тазобедренного сустава, но все еще хромот. При ответе на первые два вопроса он сообщил, что ведет абсолютно сидячий образ жизни. Его функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы – 2, пациент сообщает о трудностях при ходьбе. Врач должен направить его к специалисту по амбулаторной реабилитации (физиотерапевту, эрготерапевту), который компетентен в оценке, определении приоритетной нагрузки и включении пациента в подходящую для него тренировочную или реабилитационную программу.

Пациент № 2 – женщина 39 лет с III стадией рака толстой кишки, 8 нед назад ей была выполнена операция, и сейчас она начинает 6-месячный курс химиотерапии. Ее индекс массы тела соответствует ожирению, однако



Аэробная активность 3 или более дней в неделю

Интенсивность: легкая (прогулки время от времени) умеренная (быстрая ходьба) сильная

Время (минут в день): до 30 мин

Тип: ходьба бег велосипед плавание/водные упражнения другое _____

Шагов в день: 2500 5000 7000 9000 и более другое _____

Что такое аэробная активность?

- Умеренная – шаг, при котором вы можете говорить, но не петь (*быстрая ходьба, медленная езда на велосипеде, водные упражнения, танцы*).
- Интенсивная – шаг, при котором вам трудно говорить, вы можете испытывать одышку (*бег трусцой, теннис, быстрая езда на велосипеде*).
- Рекомендовано 30 мин в день по крайней мере 3 раза в неделю, но вы можете варьировать время занятий, например:
 - 15 мин каждый день;
 - просто ходить 30 мин 3 дня в неделю.
- Постепенно наращивать количество шагов до 7000–9000 в день.



Силовые тренировки 2 дня в неделю

Что такое силовые тренировки?

- Не обязательно ходить в спортзал. Можно использовать эластичную ленту, отжимания, подъем гантелей. Тяжелая работа по дому также укрепляет мышцы.
 - Укрепляйте мышцы ног, спины, груди, рук. Для начала выполните 10–15 повторов с легкими усилиями. Нарращивайте усилия (8–12 повторов со значительными усилиями); 2–4 подхода, 2–3 раза в неделю.
- Отдыхайте между подходами.

Примечания: (местные программы, специфические риски или инструкции).

См. exercisemedicine.org/movingthroughcancer для поиска местных программ в реестре.

Подпись направившего: _____

Как ты начнешь **ЭТУ НЕДЕЛЮ?**

Рис. 2. Стандартная форма для направления пациентов на занятия по программам физической подготовки (доступна на сайте exercisemedicine.org/movingthroughcancer)

хронических заболеваний у пациентки нет. При ответе на первые два вопроса пациентка сообщила, что прогуливается после обеда 1–2 раза в неделю. Ее функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы – 0. Врач может использовать стандартную форму направления (Moving Through Cancer) и рекомендовать увеличить физическую активность до 30 мин

аэробных упражнений 3 раза в неделю, а также добавить силовые тренировки до 2–3 раз в неделю, направив пациентку на занятия по соответствующей программе при наличии таковых в конкретном регионе или центре.

Важный момент заключается в том, что врач-онколог не должен самостоятельно давать рекомендации по конкретным упражнениям (например, назначать определенный

тип упражнений на сопротивление или советовать специальное оборудование, темп снижения массы тела) или проводить интенсивный скрининг, чтобы определить, что больше подходит пациенту: реабилитационный центр или тренировки по месту жительства. Роль врача-онколога состоит в том, чтобы объяснить пациенту пользу физических упражнений и убедить его предпринять шаги в этом направлении. Аналогичная ситуация наблюдается при направлении пациента к психологу/психотерапевту для облегчения симптомов эмоционального дистресса. Онколог не обязан клинически оценивать степень депрессии, тревожности, поскольку не имеет специальной подготовки в этой области. Однако он должен убедить пациента обратиться в службу психологической поддержки в онкологическом центре или по месту жительства. Онкологическая комиссия Американской коллегии хирургов считает, что оценка психосоциального дистресса настолько важна, что должна проводиться регулярно, а аккредитованные онкологические центры должны иметь планы по оценке и направлению пациентов в соответствующие службы. Предлагаемый нами подход может стать аналогичным требованием, включающим наличие плана регулярной оценки физической активности пациентов и направление их на занятия по специальным программам тренировок.¹⁰

В идеале в рамках шага 3 (направление) онколог должен определить, какие именно местные программы подойдут пациенту, куда он может направить его с целью получения необходимой информации, поддержки и медицинского наблюдения для выполнения рекомендованного уровня физической активности. В рамках Круглого стола 2018 г. авторы составили реестр из 150 программ в 25 округах (см. далее).

Координация медицинской помощи: программы физических тренировок под наблюдением специалиста и программы, организуемые местными оздоровительными центрами

На сегодняшний день направление пациента на занятия по соответствующей программе физических тренировок — цель, которая достигается наличием в команде хороших специалистов в области оценки риска и раннего выявления возможных неблагоприятных эффектов, связанных с занятиями. Междисциплинарные вмешательства могли бы осуществляться с использованием модульного подхода для обеспечения оптимального учета потребностей каждого пациента. В первую очередь, предполагается привлечь сотрудников, способных работать наряду с врачами и медсестрами в онкологических отделениях, клиниках или поликлиниках. Основным барьер для внедрения в практику такого подхода в настоящее время — отсутствие материального обеспечения. Но независимо от этого модульный междисциплинарный подход, включающий оценку физических возможностей и функционального статуса пациента, должен быть реализован в начале лечения

и повторяться в дальнейшем через определенные промежутки времени, став частью программ физических тренировок. Результаты, оцениваемые самими пациентами, необходимы для мониторинга их состояния, наличия прогресса и эффективности программы. Периодическая структурная оценка реализации и результатов программ (охват, соблюдение рекомендаций, листы ожидания), осуществляемых под наблюдением специалистов, важна для обеспечения постоянного совершенствования таких программ. И наконец, следует уделить внимание своевременной обоснованной и успешной смене (под наблюдением специалистов) программы, организуемой местными оздоровительными центрами, или системе домашних тренировок.^{51–53} Переход из одной программы в другую связан с определенными трудностями. Это подчеркивает необходимость разработки доказательных, четких, надежных и адекватных руководств, которые определяли бы, кто из пациентов не может быть переведен на занятия по программе, организуемой местными оздоровительными центрами под руководством обычных фитнес-инструкторов. Кроме того, эти руководства должны содержать перечень симптомов и состояний, которые очень важно отслеживать, чтобы вовремя перевести пациента на занятия под наблюдением врача.

Программы, осуществляемые в Канаде и Нидерландах, уже достигли многих из поставленных целей.^{51, 52} Для создания таких высококачественных мультидисциплинарных интегрированных программ тренировок для онкологических пациентов необходимо решить вопросы финансирования и подготовки кадров (см. далее). Сейчас пока неясно, кто должен отвечать за процесс распределения больных по группам, направление их на занятия по определенным тренировочным и реабилитационным программам и как это должно оплачиваться. В связи с этим мы рекомендуем использование одного из простых компонентов программы «Упражнения как лекарство», описанного выше. В отсутствие полностью интегрированной системы мы по крайней мере должны ориентировать пациентов на то, что их лечащий врач-онколог ожидает от них приемлемого уровня физической активности во время и после окончания лечения. Возможно, одни пациенты смогут воспользоваться этими рекомендациями и самостоятельно выбрать программу, другие же будут направлены в программы реабилитации.⁵⁴ Оставшимся, вероятно, потребуется более серьезная инфраструктура для поддержания физической активности, чем та, что существует сейчас в некоторых регионах. Но в ожидании ее создания и подготовки для значительной части пациентов будет упущена возможность стать более физически активными хотя бы в уже существующих условиях.

Поведенческие особенности и предпочтения пациента

Физические упражнения эффективны и улучшают клинические результаты лишь в том случае, если пациенты

четко и регулярно выполняют предписанную программу занятий. Поведенческие изменения – это сложный процесс: они зависят как от личных и социальных факторов, так и от естественных факторов окружающей среды, от индивидуальных и местных ресурсов. Направление к специалисту, способному оценить все факторы и выбрать программу, наиболее соответствующую потребностям и предпочтениям пациента, не только значительно облегчает выполнение этой программы, но и экономит время врача (например, онколога). Роль клинициста, определяющего адекватность физических упражнений для конкретного пациента, поощряющего его поведенческие изменения, является ключевой для запуска этого процесса. К примеру, одни пациенты предпочитают групповые занятия. Другим может не нравиться заниматься в группе в местном фитнес-центре (предназначенном или непредназначенном специально для онкологических больных) или под наблюдением врача. Кто-то может переживать из-за вида собственного тела (шрамы от операций, лишняя масса тела или, наоборот, худоба). Психологические факторы (депрессия, тревожность), разная степень уверенности пациентов в себе, самодостаточность, поддержка со стороны медработников имеют важное значение при выработке рекомендаций по физической активности, которые будут реально выполняться и приведут к длительным/устойчивым поведенческим изменениям. Факторы окружающей среды, такие как плотность населения, местные культурные особенности, физические возможности, безопасность, наличие транспорта могут ограничить выбор возможностей для занятий физкультурой. В итоге расстояние до клиники или местного фитнес-центра, стоимость программы, транспортные проблемы, семейные обязанности (необходимость заботиться о престарелых членах семьи или маленьких детях) могут сделать домашние тренировки оптимальным выбором для многих пациентов.^{55–57} Известно, что тренировки под руководством специалиста более эффективны, однако домашние упражнения также приносят пользу.¹⁰ А телемедицина или другие дистанционные возможности могут обеспечить в случае необходимости наблюдение врача. С помощью Реестра тренировочных программ для онкологических пациентов, составленного ACSM, можно найти программу, наиболее доступную, безопасную и соответствующую потребностям пациента.

Существует множество программ (Fong et al.⁵⁸ и Stout et al.⁵⁹), для составления которых было использовано несколько теоретических принципов (Pinto,⁶⁰ Stacey et al.⁶¹ и Pudkasam et al.⁶²). Исследования эффективности показали, что такие методы, как самостоятельный мониторинг, постановка целей, социальная поддержка, обратная связь и решение проблем оказываются эффективными способами изменения поведения.^{44, 63} Метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований с участием пациенток, перенесших РМЖ, показал, что, хотя значительное влияние на уровень физической активности оказали преимущественно программы, контролируемые специалистами,

консультации по телефону или электронной почте также были эффективными.⁴⁴ Недавний обзор 128 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных наблюдению пациентов, перенесших рак ($n = 13\,050$), позволил установить, что программы, проводимые под контролем специалистов, оказывали больший эффект на состояние физической активности, чем неконтролируемые.⁴⁷ Еще в одном обзоре было подтверждено, что использование поведенческой теории личности при направлении пациентов на занятия также дает выраженный эффект.⁶⁴ Менее интенсивные вмешательства оказывают менее ошутимое влияние на результат общего самочувствия и функциональный статус, однако и такие меры, как дистанционная рассылка, связь по телефону, через сеть Интернет, могут вовлечь в процесс больше пациентов и, вероятно, не так обременительны для тех, кто испытывает транспортные трудности или проблемы со временем. Обновленный Кокрановский обзор от 2013 г. (23 исследования с участием пациентов с РМЖ, РПЖ, КРР и раком легкого, $n = 1372$) показал, что в программах, в которых соблюдение предписанного плана тренировок составило 75 % и более, использовались такие методы, как постановка целей, инструкции по выполнению упражнений, постепенное увеличение нагрузки.⁶⁵ Обзор, в котором оценивалось поддержание физической активности (по крайней мере в течение 3 мес после завершения программы), позволил установить, что максимальные положительные поведенческие изменения были достигнуты при последовательной постановке задач, наличии социальной поддержки и планировании действий.⁶⁶

Успешное продвижение программ физических тренировок в онкологическом сообществе требует поведенческих изменений от множества людей, так или иначе связанных с диагнозом. Поведенческие изменения должны коснуться не только самих пациентов, как часто думают, но и врачей-онкологов, семьи и общества в целом. В большинстве случаев требуются консультации с лечащим врачом, прежде чем пациент приступит к занятиям, а следовательно, от поведения специалистов-онкологов (химио- и радиотерапевтов, хирургов, медсестер и врачей смежных специальностей) зависят информированность пациента, его соответствие той или иной программе, поддержка его участия в ней. Хотя во время визитов к онкологу обычно необходимо обсудить немало вопросов, особенно в процессе лечения, рекомендации по поводу физического статуса и занятий физкультурой не занимают много времени и не требуют от врача особых навыков, поэтому успешно внедряются в схему ведения онкологических пациентов.⁶⁷ Онкологический фонд Макмиллана (Macmillan Cancer Support, благотворительная организации в Великобритании) разработал руководство по реализации программ физических тренировок для онкологических больных.³⁶ Хотя это руководство ориентировано на систему здравоохранения Великобритании, документ включает обоснованные инструкции, которые, вероятно, будут полезны и приспособлены к системам здравоохранения в других странах (например, США).

Типы программ

На рис. 3 мы проиллюстрировали спектр программ для пациентов во время и после лечения от рака, которые ведутся: 1) под наблюдением специалистов (в стационарах или поликлиниках, общественных или частных центрах); 2) в фитнес-центрах по месту жительства или в домашней обстановке (специализированные, локальные, структурированные программы занятий, в которых могут принимать участие онкологические больные). Выбор места проведения занятий зависит от сложности заболевания и способности пациента контролировать свое состояние.

Важно отметить, что пациенты не направляются на занятия исключительно по одной конкретной программе. Ниже показаны примеры двух типов программ, но в действительности существует последовательная траектория (и даже маршрутизация), по которой пациенты включаются сначала в одну, затем в другую тренировочную или реабилитационную программу для поддержания их на всем пути лечения вплоть до восстановления физического и эмоционального здоровья с сохранением в дальнейшем сбалансированного качества жизни. Большое значение имеют информирование и упрощение доступа пациентов к этим программам с помощью онкологов, в связи с чем важно разъяснять, каким образом специалист может перенаправить пациента из одной программы в другую. Это представлено на рис. 3 в виде ломаной линии между двумя типами программ, описанными ниже.

Программы под руководством врачей (специалистов)

Программы предлагаются в условиях медицинских учреждений (в стационарах, поликлиниках, реабилитационных центрах, спортивных залах, размещенных в лечебных учреждениях, в кабинетах первичного приема, хосписах). Руководство ими осуществляют медицинские работники (физиотерапевты, физиологи-специалисты по лечебной гимнастике, медсестры и/или эрготерапевты) с опытом применения методов лечебной гимнастики. Пациенты могут записаться на занятия сами, но чаще направление дает врач, исходя из их клинического статуса.⁶⁸ Программы для пациентов, проходящих лечение, ориентированы на минимизацию побочных эффектов и сохранение функциональности. Программы, предлагаемые после лечения, способствуют восстановлению физических функций до уровня, необходимого для выполнения повседневных дел, участия в других видах деятельности, а также самостоятельного поддержания физической активности.⁶⁸

Пациентам с сопутствующими заболеваниями или физическими нарушениями или тем, кто имеет риск их развития, а также лицам, которым требуются индивидуальные программы для достижения определенных терапевтических результатов (например, при периферической нейропатии), лучше всего подойдут упражнения, выполняемые под наблюдением медиков, обладающих необходимыми знаниями и навыками для обеспечения безопасного

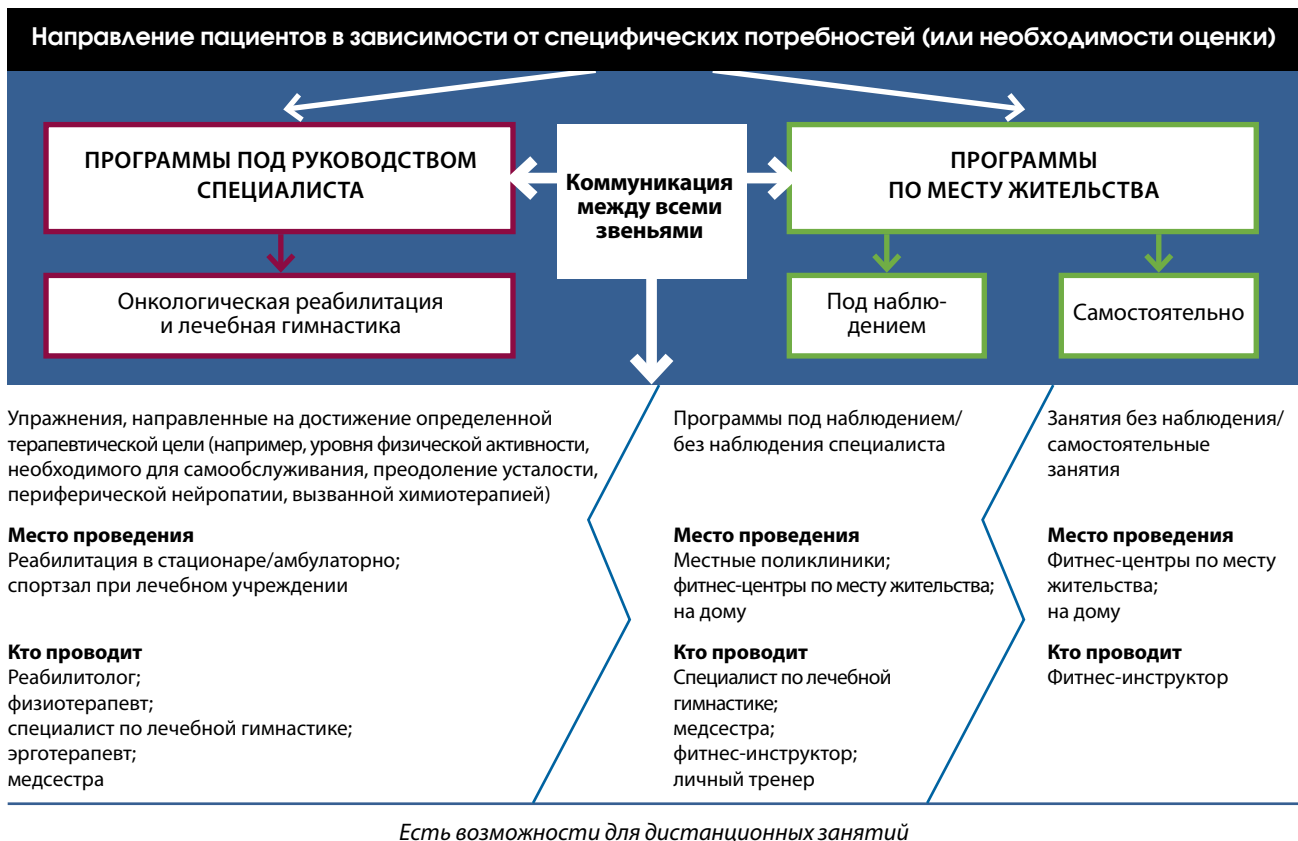


Рис. 3. Типы программ

и эффективного их выполнения. Пациенты, перенесшие тяжелое заболевание, могут нуждаться в помощи в определенных областях, помимо физической реабилитации (например, в психосоциальной поддержке, помощи диетолога).^{2, 3, 53, 68} В программы медицинских учреждений обычно включены квалифицированные специалисты, способные решить эти дополнительные задачи.

Вопрос о том, сколько пациентов, перенесших онкологические заболевания, нуждаются в таком типе программ, вызывает много споров. С точки зрения представителей здравоохранения, врачи включают едва ли не каждого пациента хотя бы в программу для занятий ходьбой. Клиницисты, работающие в области онкологической реабилитации, напротив, отмечают, что даже малоподвижные пациенты с метастатическим РМЖ не направляются на реабилитацию.⁶⁹ Чтобы прояснить вопрос о том, какая часть пациентов, перенесших рак, может нуждаться в тренировочных программах под наблюдением специалистов, в серии статей рассматривались различные локализации, включая РМЖ, рак эндометрия, рак органов головы и шеи и КРР. Во всех четырех статьях, исходя из опубликованных экспертных рекомендаций для выявления пациентов, нуждающихся в таких занятиях, была проанализирована необходимость таких программ спустя 6 мес после окончания активного лечения.⁷⁰ Доля пациентов, перенесших рак эндометрия, КРР, рак органов головы и шеи и РМЖ, которым требовались физические упражнения под наблюдением специалистов, составила 80, 58, 60 и 35 % соответственно.^{53, 70–75} Прогностическим фактором для всех четырех видов опухолей, обуславливающим необходимость такой программы, был более старший возраст на момент постановки диагноза. Другие прогностические факторы варьировали в зависимости от локализации опухоли: при раке эндометрия это был высокий индекс массы тела, при КРР – количество сопутствующих заболеваний, при опухолях органов головы и шеи – высокий индекс массы тела и получение лучевой терапии. И наконец, при РМЖ необходимость в наблюдении при выполнении физических упражнений была связана с расовой принадлежностью и получением химио- и радиотерапии. Вероятно, существует категория пациентов, для которых наилучший вариант – направление на амбулаторную реабилитацию с последующей оценкой и выбором подходящей программы. Проблема и заключается как раз в выявлении тех, кто входит в эту категорию, но без дополнительной нагрузки на онкологов.

Минимальное требование к реализации программ физических тренировок под наблюдением – доступность специалистов, имеющих соответствующую подготовку по физиотерапии, лечебной гимнастике и необходимые знания в онкологии (методы лечения, острые и отдаленные последствия лечения). Подобные программы также должны быть направлены на выявление тех участников, которые уже готовы к следующему этапу, т. е. к переходу к занятиям по программам, организуемым по месту жительства, или на домашние тренировки, а также на определение тех, кого необходимо вновь направить к онкологу для получения

более специализированной помощи или консультирования. Следует обеспечить постоянную четкую коммуникацию между специалистами, ведущими занятия, и врачами, назначающими лечение основного заболевания и осуществляющими дальнейшее наблюдение. Примером такой практики служит программа ActivOnco⁵¹ (Онтарио, Канада).

Наиболее успешные программы объединяют такие факторы, как наличие хорошо обученной многопрофильной команды, в том числе персонального наставника на протяжении всего периода лечения и реабилитации, четко организованные процессы оценки и распределения пациентов с учетом их клинического и физического статуса, потребностей в реабилитации и возможностей для занятий, отложенная коммуникация между всеми участниками процесса.

Программы, организуемые по месту жительства

Программы, организуемые по месту жительства, предусматривают занятия вне медицинских учреждений (больниц или реабилитационных центров). Объекты для реализации этих программ включают местные (муниципальные, районные и др.) спортивные площадки, клубы, библиотеки, досуговые центры, помещения, предоставляемые благотворительными организациями, частные спортивные залы. Те, кому рекомендован самостоятельный выбор программы, могут предпочесть тренировки в местном спортивном зале или заняться такими видами физической активности, как ходьба или езда на велосипеде. Онкологи многие программы регулярно проверяют и оценивают. Включение местных программ в реестр на сайте exerciseismedicine.org/movingthroughcancer означает, что тренировки проводятся квалифицированными и сертифицированными фитнес-инструкторами, тренерами, физиотерапевтами или подготовленными добровольцами.

Программы по месту жительства обычно воспринимаются как более доступные, не требующие преодоления барьеров в виде расстояния, стоимости и времени, в отличие от программ, проводимых в медицинских учреждениях.^{74, 75} В некоторых местных фитнес-центрах есть инструкторы, специально обученные для работы с онкологическими больными и ознакомленные с клиническими руководствами по проведению тренировок с таким контингентом. Примеры тренировочных курсов, разработанных профессионалами с опытом работы с онкологическими больными, включают ACSM/ACS Certified Exercise Trainer (acsm.org/get-stay-certified/get-certified/specialization/cet) и CanRehab (canrehab.co.uk/fitness-workshops/). Эти ресурсы относительно недороги и доступны по сравнению с услугами физио- и эрготерапевтов или специалистов по лечебной гимнастике.⁷⁶ Если же они недоступны, а пациент морально и физически готов участвовать в обычных тренировочных программах на местном уровне, эффективным средством обеспечения доступа к широкому спектру занятий будет предоставление ему информации о наиболее подходящих для него программах (в Великобритании это

называется «дорожная карта»). Однако для достижения успеха важно отслеживать состояние физической активности пациента, обеспечивая необходимую поддержку со стороны специалистов. На сегодняшний день появилось более 20 публикаций с результатами анализа программ, организуемых по месту жительства для пациентов с онкологическими диагнозами в США,⁷⁷ Австралии⁷⁸ и Северной Европе.⁷⁹ Далее мы приводим описание наиболее заметных и интересных программ в Великобритании и США.

Великобритания: программа MoveMore

Британский благотворительный фонд Macmillan Cancer Support совместно с клиницистами, пациентами, организаторами здравоохранения, инструкторами и исследователями разработал программу повышения физической активности как части плана онкологического лечения. Эта программа начинается в лечебном учреждении и включает мероприятия, направленные на изменение поведения пациента, затем используются существующие возможности для занятий физкультурой в условиях района проживания. MoveMore не является типичной единой программой тренировок, скорее, она предоставляет пациентам возможности для выбора подходящих занятий по месту жительства. В рекомендациях MoveMore говорится, что программа обеспечивает поддержку для изменения поведения пациентов по крайней мере в течение одного года, а регулярность и формат этой поддержки определяются индивидуальными потребностями и предпочтениями пользователя.⁸⁰ Возможности тренировок разнообразны и включают занятия в закрытых помещениях (в зависимости от типа злокачественной опухоли), в спортивных залах и т. д. Подготовка инструкторов для программы MoveMore проходит на курсах CanRehab, готовящих специалистов по лечебной физкультуре для онкологических больных. Macmillan Cancer Support предоставляет право трехгодичного бесплатного пользования программой онкологическим и бывшим онкологическим пациентам, поддерживая их переход из местных программ в другие, более приемлемые для них форматы, обеспечивая необходимые ресурсы и распространяя свой опыт на все Соединенное Королевство.

Соединенные Штаты: LIVESTRONG при YMCA

Программа LIVESTRONG, организованная Молодежной христианской организацией (Young Men's Christian Association, YMCA), придерживается клинического руководства ACSM по физической активности для пациентов, перенесших рак, — на сегодняшний день ее участниками стали более 60 600 человек в 707 округах.⁸¹ Программа включает 2 тренировки в неделю по 90 мин в небольших группах (6–16 участников) в течение 12 нед. Тренировки проводят инструкторы YMCA, специально обучавшиеся и имеющие сертификат фитнес-тренера, прошедшие несколько предварительных тренировок, посетившие двухдневный очный семинар и прошедшие онлайн-подготовку по работе с лимфедемой. Программа бесплатна для онкологических

пациентов по крайней мере в течение 12 нед, хотя в некоторых случаях разрешается бесплатно проходить повторный курс. В LIVESTRONG отбирают инструкторов только с хорошими навыками коммуникации и опытом проведения тренировок. Они должны подтверждать свой сертификат и регулярно проходить курсы повышения квалификации.

Обе программы (MoveMore и LIVESTRONG) прошли независимую оценку и подтвердили свою эффективность (по оценкам самих участников) в повышении физической активности, улучшении качества жизни и общего состояния, в частности в восстановлении сердечно-легочных функций.^{76, 82}

Вопросы внедрения

Возможности для отбора и направления пациентов в программы

Один из важных моментов внедрения систематической интеграции физических упражнений в план лечения больных — резкое увеличение нагрузки на онкологов. Другая, пока неразрешимая, серьезная проблема, — обеспечение безопасности занятий с сохранением их эффективности. Хотя опубликованные данные говорят о том, что неблагоприятные последствия тренировок у онкологических пациентов довольно редки,^{2, 9, 37–39} вопросы безопасности остаются актуальными.^{22, 23, 26} Информация о последствиях занятий физкультурой онкологических больных не стандартизирована, а для того, чтобы такие программы вызвали доверие у онкологов, сообщения о нежелательных эффектах в рамках каждой программы должны быть обобщены и проанализированы.

Выше мы описали идеальный сценарий, в котором мультидисциплинарная команда работает с онкологами, помогая оценивать, распределять и направлять пациентов на занятия по подходящим программам. До тех пор, пока этот сценарий остается нереализованным, существует потребность в более простой схеме, с помощью которой пациенты направлялись бы в определенное учреждение для оценки и отбора, как это происходит при оценке психосоциального дистресса.

Мы живем в обстановке демографического сдвига, при котором увеличивается доля пожилого населения, растет число людей с онкологическим диагнозом и многочисленными сопутствующими заболеваниями в анамнезе, одновременно расширяется терапевтический арсенал — все это усугубляет нагрузку на систему онкологической помощи. Помимо консультаций по поводу занятий физкультурой, онкологам приходится решать множество других задач, связанных с проблемами пациентов (сохранение фертильности, скрининг дистресса, планирование наблюдения после окончания лечения и др.). И все эти вопросы необходимо обсудить в ходе ограниченного по времени врачебного приема. Маловероятно, что существующая система изменится в ближайшем будущем. Следовательно, нужны эффективные методы поддержки врачей-онкологов в решении задач по повышению физической активности пациентов после постановки диагноза.

Одно из возможных решений – внесение соответствующих данных в электронную историю болезни. Современная электронная медицинская документация позволяет использовать разные источники и сводить воедино информацию, касающуюся функционального состояния пациента, его физической активности (собственные отчеты, мобильные устройства) и соблюдения режима тренировок. Аккумулируя информацию из самостоятельных отчетов пациентов с их функциональным статусом и клиническими данными, электронная система может создать коммуникационную схему между врачом и пациентом с помощью оповещений, электронных писем, а также автоматически запустить доставку информационных материалов по фитнесу и другим видам активности непосредственно пациенту. Такое взаимодействие может быть длительным и эффективным. Однако все «за» и «против» использования интернет-систем в области, которая традиционно была ограничена личным контактом врача и пациента во время приема в клинике, пока неизвестны. А потому существует насущная потребность в научных исследованиях результатов включения трех предложенных шагов (оценка, совет, направление) в онкологическую практику с использованием электронных ресурсов и без них.

Идентификация/информированность о доступности различных видов тренировочных программ: необходимость создания реестра

Чтобы направить пациента на занятия по программе физических тренировок, врач должен быть осведомлен о наличии таковых и уверен в их качестве и безопасности. При подготовке круглого стола ACSM в 2018 г. был проведен онлайн-опрос об имеющихся на тот момент программах занятий для онкологических больных по всему миру. Набор респондентов осуществлялся с помощью рассылки электронных писем неформальным лидерам, организациям, предлагающим подобные программы, а также исследователям и клиницистам. Наряду с этим мы применили метод «снежного кома»: каждого, кто получал электронное письмо, мы просили отправить его тому, кто, по мнению адресата, мог предоставить полезную информацию о доступных программах. Кроме того, призыв откликнуться был опубликован через профессиональные сети, включая сеть по онкологии/ВИЧ Всемирной конфедерации по физиотерапии (International Physical Therapists for HIV/AIDS, Oncology, Hospice and Palliative Care, IPT-HOPE), LIFESTRONG, ACSM и сеть Комиссии по аккредитации реабилитационных учреждений (Commission on Accrediting Rehabilitation Facilities).

Из 150 программ, идентифицированных в процессе опроса, 90 осуществлялись на базе медицинских учреждений и 60 – по месту жительства. Программы были организованы в Южной и Северной Америке, Европе, Азии, Океании, на Ближнем Востоке. С регулярным обновлением ACSM ведет реестр этих программ, доступный по адресу: exerciseismedicine.org/movingthroughcancer.

Сейчас разрабатывается система оценки программ для внесения их в реестр. Чтобы программа была внесена в реестр, необходимо предоставить данные о соответствующей подготовке и наличии сертификатов у инструкторов для работы в данной стране (например, сертификат ACSM действует в любой стране, CanRehab – в Великобритании). Программы должны содержать информацию о местах проведения тренировок, стоимости, длительности и частоте занятий, а также детальные описания упражнений: частота, интенсивность, время, тип, нагрузка и последовательность. И наконец, в программах должны быть прописаны действия в чрезвычайных ситуациях и информация о направлении к врачу. Программы, осуществляемые в лечебных учреждениях, должны предоставить лицензию. Пересматриваются программы ежегодно, непредоставление требуемой информации приведет к исключению программы из реестра.

Основная цель реестра – помощь в ускорении поиска программ, подходящих для онкологических больных и лиц, перенесших рак, а также облегчение контактов с представителями программ.

Стоимость и компенсация

Вопрос о том, кто должен оплачивать программы физических тренировок, до сих пор не решен практически во всех странах, хотя в некоторых (например, в Австралии, Германии, Нидерландах) при определенных условиях стоимость реабилитационных программ возмещается. Недостаточное финансирование характерно даже для стран с государственными субсидиями.⁸³ Программы, осуществляемые под руководством врачей/специалистов, могут частично оплачиваться третьей стороной, однако разница между стоимостью программы и размером страхового покрытия может быть неподъемной для некоторых пациентов без соответствующей поддержки. Финансирование программ, осуществляемых на местах, часто нестабильно и кратковременно.⁸⁴ Некоторые из проектов LIFESTRONG при YMCA и британских программ MoveMore через время переходят в платную категорию. Модель, при которой программу оплачивает пользователь, представляет собой стабильный вариант при условии, что существует изначальная финансовая поддержка от местной организации.

Потенциальным барьером для стабильного финансирования третьей стороной оказывается значительная разница в стоимости программ, что обусловлено отчасти их разными ресурсами, – очевидно, что осуществляемые на базе медицинских центров программы будут дороже. Например, стоимость программы самостоятельных домашних тренировок OncoMove составляет 53 доллара США на одного пациента, а стоимость OnTrack, осуществляемой в условиях медицинского центра под руководством физиотерапевта, – 866 долларов США.⁸⁵ Обе программы рекомендуются пациентам с начала проведения 1-го курса химиотерапии до 3 нед после последнего. На стоимость влияет также опыт персонала, который проводит тренировки. Программа LIFESTRONG

при YMCA дешевле OnTrack (500 долларов США на пациента) отчасти потому, что ее проводят фитнес-тренеры, а не специалисты-физиотерапевты.⁸⁶

Опубликованные результаты говорят о том, что ресурсоемкие программы экономически более эффективны. Сравнение OncoMove и OnTrack позволило установить, что первая вряд ли будет рентабельной, несмотря на высокий порог готовности ее оплачивать (willingness-to-pay). Напротив, у программы OnTrack соотношение затраты/эффективность будет более оптимальным по сравнению с обычным лечением (26 916 евро на год жизни с поправкой на качество), поскольку она укладывается в рамки порогов готовности платить.⁸⁵

Результаты анализа общих затрат с учетом снижения потребления услуг свидетельствуют в пользу ресурсоемких и высокоинтенсивных программ, а рандомизированные исследования, сравнивавшие программы с высокой и низкой интенсивностью, установили, что первые были более рентабельны, поскольку оказались менее затратными для системы здравоохранения.⁸⁷ в нескольких исследованиях отмечено снижение числа внеплановых госпитализаций, длительности пребывания в больнице, а также госпитализаций в отделения неотложной помощи пациентов-участников.^{88, 89}

Что касается многопрофильных программ, общепризнано, что они приносят больше пользы, при этом они стоят дороже и пока неясно, насколько эти программы экономически более выгодны.⁹⁰ Проблема соотношения качества и цены осложняет задачу, стоящую перед организациями-провайдерами, стремящимися предлагать программы, которые могли бы принести пациентам максимальную пользу.^{85, 89}

Кадровые вопросы

Обоснованная целесообразность направления онкологических и бывших онкологических пациентов на занятия по программам физических тренировок не подкрепляется достаточным числом квалифицированных кадров, притом что ежегодно диагноз рака ставится 18,1 млн пациентов, а людей, вылечившихся от этого заболевания, насчитывается до 44 млн по всему миру.⁹¹ Следовательно, для того чтобы польза от занятий физкультурой во время и после окончания лечения была максимальной, необходимо готовить кадры, исходя из настоящей ситуации и поставленной цели.

Врачи-онкологи

Чтобы врачи-онкологи всех специализаций (химио-, лучевые терапевты, хирурги), медицинские сестры и все члены онкологических медицинских бригад были осведомлены о важности физических упражнений для пациентов до, во время и после лечения, необходимы специальные образовательные программы.⁹² ACSM взял на себя задачу разработки и регулярного обновления подобных информационных материалов для специалистов-онкологов.

Специалисты по проведению тренировок

Предоставление высококачественного лечения онкологическим больным требует специальных знаний и навыков у всех, кто участвует в этом процессе.⁹³ Существующие системы физиотерапии и реабилитации пациентов – составные части общей программы медицинского образования. Эрго- и физиотерапия, лечебная гимнастика – уже устоявшиеся дисциплины, и образовательные задачи состоят в том, чтобы адаптировать их применительно к онкологии. Дальнейшие возможности совершенствования знаний и навыков физиотерапевтов и реабилитологов, работающих с онкологическими пациентами, включают прохождение стандартизированного базового курса по онкологии до получения диплома и лицензии на работу,⁹⁴ разработку и расширение учебных программ по онкологической реабилитации для ординаторов,⁹⁵ подготовку перечня междисциплинарных компетенций, которые можно интегрировать в клиническую практику.⁹⁶

Хотя подобные методы характерны для каждой профессиональной области, существует потребность в междисциплинарном сотрудничестве, чтобы определить основные наиболее общие области навыков и знаний, необходимых для обеспечения безопасных и эффективных программ тренировок и реабилитации в онкологии. Подготовка специалистов для проведения таких программ позволит увеличить их количество, повысит уровень доверия к ним и доступность для нуждающихся в них пациентов.

Подготовка специалистов на местном уровне

Специалисты, проводящие тренировки с онкологическими больными на местном уровне (зная или не зная о том, с каким контингентом они работают), – это чаще всего фитнес-инструкторы или персональные тренеры, которые занимаются с клиентами в муниципальных/районных или частных спортивных залах или досуговых центрах. Эти специалисты делятся на 3 категории: 1) персонал, непосредственно нанимаемый администрацией спортивного зала или центра, 2) работающие там волонтеры и 3) работающие частным образом персональные фитнес-инструкторы и тренеры. Существует не так много возможностей для подготовки таких фитнес-инструкторов и волонтеров специально для работы с онкологическими больными на местном уровне. Исключение – Великобритания, в которой есть специальные курсы для получения необходимой квалификации и сертификата, дающего право заниматься с онкологическими пациентами; качество образования и получение сертификата контролируется уполномоченным органом – Специализированным институтом по управлению спортом и физической активностью (Chartered Institute for the Management of Sport and Physical Activity; cimspa.co.uk). Многие сертифицированные фитнес-инструкторы по всему миру входят в регистры профессионалов по общей физической подготовке (фитнес), в некоторых странах существуют собственные профессиональные регистры (США, Великобритания, Австралия, Новой Зеландия). Объединяет

их Международная конфедерация регистров профессионалов фитнеса (International Confederation of Registers for Exercise Professionals, ICREPs; icreps.org). Доступ к регистрам отдельных стран осуществляется через сайт ICREPs.

Обучающая компания CanRehab в Великобритании подготовила на уровне 4 (Level 4 Cancer Exercise Training) более 700 фитнес-инструкторов. Условие получения сертификата установленного образца – окончание 4-дневного очного курса, выполнение тематического задания и сдача практического и письменного экзаменов (>70 %). Этот курс получил одобрение медиков и представителей смежных специальностей. Большинство волонтеров, работающих с онкологическими больными в Великобритании, проходят специальную подготовительную программу, разработанную фондом Macmillan Cancer Support, для получения базовых знаний в области онкологии. Примерный аналог британской системы в США – сертификационный курс, организованный ACSM в 2008 г. в партнерстве с ACS для профессиональных фитнес-инструкторов (ACSM/ACS Cancer Exercise Trainer Certification) с целью обеспечения безопасности и эффективности тренировок для онкологических пациентов. Его условия были пересмотрены в 2019 г.

«Упражнения как лекарство» в онкологии: призыв к действию

Преодоление описанных выше барьеров, превращение оценки, рекомендаций и направлений пациентов на занятия физкультурой по соответствующим программам в стандартную онкологическую практику потребует согласованных действий со стороны многих заинтересованных лиц и организаций.

Врачи-онкологи должны:

- регулярно оценивать физическую активность пациентов на протяжении периода лечения и последующего наблюдения;
- советовать своим пациентам больше двигаться и стараться не вести сидячий образ жизни;
- направлять пациентов на занятия по программам, которые проводятся под наблюдением врача в медицинских учреждениях или по месту жительства в муниципальных/районных спортзалах под руководством специально подготовленных и сертифицированных фитнес-инструкторов, либо рекомендовать домашние программы;
- разработать алгоритм включения этих шагов в план лечения своих пациентов.

Официальные представители здравоохранения должны:

- разрабатывать политику и инициативы, облегчающие внедрение, реализацию и финансирование подобных программ в лечебных учреждениях и на местах с целью охвата ими всех онкологических больных на любой стадии лечения и выздоровления. Существует множество документально подтвержденных

преимуществ поддержания физической активности во время и после лечения. Вряд ли найдется лекарство, которое можно было бы столь же успешно применять для такого широкого контингента больных.

Исследователи должны:

- адаптировать наиболее эффективные физические упражнения для их внедрения в практику самостоятельных занятий или тренировок по месту жительства;
- проводить исследования эффективности подобных программ на разных этапах лечения, чтобы находить возможности для их усовершенствования и оптимизации финансирования с целью превращения их в стандартную онкологическую практику.

Представители системы образования в области здравоохранения должны:

- включить курс по физической подготовке данной категории пациентов в образовательные программы для всех лиц, занимающихся лечением и реабилитацией онкологических больных;
- готовить кадры для работы в программах физических тренировок для онкологических больных.

Физиотерапевты, специалисты по лечебной гимнастике должны:

- стремиться получить дополнительную подготовку для занятий с онкологическими больными и лицами, перенесшими рак;
- требовать разработки новых учебных планов в рамках необходимого.

Индустрия здоровья и общей физической подготовки (фитнеса)

Хотя такие программы, как LIFESTRONG и MoveMore, – вполне успешные модели, они не распространены повсеместно. И в США, и за пределами страны есть множество регионов, где отсутствуют доступные программы физических тренировок для онкологических больных. В 2014 г. в США доход от фитнес-индустрии достиг 24 млрд долларов США, и число потребителей постоянно растет.⁹⁷ При 16 млн жителей США, перенесших рак, нуждающиеся в реабилитации и общей физической подготовке бывшие онкологические больные могли бы занять определенную нишу в этой индустрии. А сама индустрия, в свою очередь, может получить выгоду и принести пользу данной категории населения, создавая высококачественные программы для направления в них врачами-онкологами своих пациентов. Скорее всего, подобная схема, приемлемая для США, будет распространяться и на другие страны мира.

Онкологические больные и лица, пережившие рак

Онкологические больные и лица, пережившие рак, имеют право голоса в этом важном вопросе. Сейчас многие

организации, финансирующие тот или иной проект, требуют, чтобы мнение пациентов было учтено. Если пациенты выскажутся за внедрение триады «оценка — совет — направление», это значительно облегчит движение к заявленной цели.

Выводы

Показательный рост числа онкологических исследований физической активности пациентов обусловил необходимость пересмотра соответствующих клинических руководств¹⁰ и «дорожной карты» для врачей-онкологов с целью улучшения физических и психологических результатов лечения и сохранения жизненного баланса людей, живущих с диагнозом «рак». Этот призыв к действию дает детальное описание путей внедрения программ для восстановления и стабилизации их физической активности с разной степенью медицинской поддержки (в лечебных учреждениях, по месту жительства, на дому), необходимых конкретному пациенту. Сохранение активности и функциональности — часть лечения рака, поэтому роль врача, обеспечивающего в том числе и эти показатели, является ключевой.

Онколог по меньшей мере должен:

- регулярно оценивать состояние физической активности пациента;
- давать пациенту советы по поддержанию желаемого уровня физической активности и убеждать его, что движение — это важная часть лечения;
- ориентировать пациента на занятия или направлять к другим специалистам, которые смогут провести надлежащую оценку и подобрать необходимую программу.

Помимо подготовки достаточного числа специалистов в области физиотерапии и реабилитации онкологических больных, необходимо также повысить потенциал для достижения определенных реабилитационных, физических и функциональных результатов во время и после лечения.

Существующая практика, к большому сожалению, не соответствует ожиданиям пациентов. Однако призыв к действию официальных представителей здравоохранения, образования и индустрии фитнеса, исследователей, врачей-онкологов и самих пациентов способен в результате оказать положительное воздействие на здоровье, самочувствие и благополучие пациентов с момента постановки диагноза до окончания лечения и в последующем.

Литература

1. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:242-274.
2. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:1409-1426.
3. Hayes SC, Newton RU, Spence RR, Galvao DA. The Exercise and Sports Science Australia position statement: exercise medicine in cancer management. *J Sci Med Sport.* Published online May 10, 2019. doi:10.1016/j.jsams.2019.05.003
4. Segal R, Zwaal C, Green E, et al. Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2017;24:40-46.
5. Cormie P, Atkinson M, Bucci L, et al. Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. *Med J Aust.* 2018;209:184-187.
6. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, et al. American College of Sports Medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; In press.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2018.
8. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. US Department of Health and Human Services; 2018.
9. Mayer DK, Terrin NC, Menon U, et al. Health behaviors in cancer survivors. *Oncol Nurs Forum.* 2007;34:643-651.
10. Campbell KL, Winters-Stone K, Wiskemann J, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; In press.
11. Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, et al. Survivorship: healthy lifestyles, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12:1222-1237.
12. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K, American Cancer Society's SCS, II. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol.* 2008;26:2198-2204.
13. Webb J, Foster J, Poulter E. Increasing the frequency of physical activity very brief advice for cancer patients. Development of an intervention using the behaviour change wheel. *Public Health.* 2016;133:45-56.
14. Department of Health-Quality Health. Quality of Life of Cancer Survivors in England—Report on a Pilot Survey Using Patient Reported Outcome Measures (PROMS). Crown Copyright; 2012.
15. Hardcastle SJ, Maxwell-Smith C, Kamarova S, Lamb S, Millar L, Cohen PA. Factors influencing non-participation in an exercise program and attitudes towards physical activity amongst cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2018;26:1289-1295.
16. Kirkham AA, Van Patten CL, Gelmon KA, et al. Effectiveness of oncologist-referred exercise and healthy eating programming as a part of supportive adjuvant care for early breast cancer. *Oncologist.* 2018;23:105-115.
17. Nyrop KA, Deal AM, Williams GR, Guerard EJ, Pergolotti M, Muss HB. Physical activity communication between oncology providers and patients with early-stage breast, colon, or prostate cancer. *Cancer.* 2016;122:470-476.
18. Demark-Wahnefried W, Peterson B, McBride C, Lipkus I, Clipp E. Current health behaviors and readiness to pursue life-style changes among men and women diagnosed with early stage prostate and breast carcinomas. *Cancer.* 2000;88:674-684.
19. Anderson AS, Steele R, Coyle J. Lifestyle issues for colorectal cancer survivors—perceived needs, beliefs and opportunities. *Support Care Cancer.* 2013;21:35-42.

20. Williams K, Beeken RJ, Wardle J. Health behaviour advice to cancer patients: the perspective of social network members. *Br J Cancer*. 2013;108:831-835.
21. Hardcastle SJ, Kane R, Chivers P, et al. Knowledge, attitudes, and practice of oncologists and oncology health care providers in promoting physical activity to cancer survivors: an international survey. *Support Care Cancer*. 2018;26:3711-3719.
22. Nadler M, Bainbridge D, Tomasone J, Cheifetz O, Juergens RA, Sussman J. Oncology care provider perspectives on exercise promotion in people with cancer: an examination of knowledge, practices, barriers, and facilitators. *Support Care Cancer*. 2017;25:2297-2304.
23. Ligibel JA, Jones LW, Brewster AM, et al. Oncologists' attitudes and practice of addressing diet, physical activity, and weight management with patients with cancer: findings of an ASCO survey of the oncology workforce. *J Oncol Pract*. 2019;15:e520-e528.
24. Smaradottir A, Smith AL, Borgert AJ, Oettel KR. Are we on the same page? Patient and provider perceptions about exercise in cancer care: a focus group study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:588-594.
25. Cheville AL, Dose AM, Basford JR, Rhudy LM. Insights into the reluctance of patients with late-stage cancer to adopt exercise as a means to reduce their symptoms and improve their function. *J Pain Symptom Manage*. 2012;44:84-94.
26. Fong AJ, Faulkner G, Jones JM, Sabiston CM. A qualitative analysis of oncology clinicians' perceptions and barriers for physical activity counseling in breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2018;26:3117-3126.
27. Lobelo F, Stoutenberg M, Hutber A. The Exercise Is Medicine Global Health Initiative: a 2014 update. *Br J Sports Med*. 2014;48:1627-1633.
28. James EL, Ewald BD, Johnson NA, et al. Referral for expert physical activity counseling: a pragmatic RCT. *Am J Prev Med*. 2017;53:490-499.
29. Shuval K, Leonard T, Drope J, et al. Physical activity counseling in primary care: insights from public health and behavioral economics. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:233-244.
30. Glynn TJ, Manley MW. How to Help Your Patients Stop Smoking. A National Cancer Institute Manual for Physicians. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1989. NIH publication 89-3964.
31. Heath GW, Kolade VO, Haynes JW. Exercise Is Medicine: a pilot study linking primary care with community physical activity support. *Prev Med Rep*. 2015;2:492-497.
32. Trilk JL, Phillips EM. Incorporating 'Exercise Is Medicine' into the University of South Carolina School of Medicine Greenville and Greenville Health System. *Br J Sports Med*. 2014;48:165-167.
33. Ball TJ, Joy EA, Gren LH, Cunningham R, Shaw JM. Predictive validity of an adult physical activity "vital sign" recorded in electronic health records. *J Phys Act Health*. 2016;13:403-408.
34. Ball TJ, Joy EA, Gren LH, Shaw JM. Concurrent validity of a self-reported physical activity "vital sign" questionnaire with adult primary care patients. *Prev Chronic Dis*. 2016;13:E16.
35. Coleman KJ, Ngor E, Reynolds K, et al. Initial validation of an exercise "vital sign" in electronic medical records. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44:2071-2076.
36. Foster J, Worbey S, Chamberlin K, Horlock R, Marsh T. Integrating Physical Activity into Cancer Care: Evidence and Guidance. Macmillan Cancer Support. macmillan.org.uk/_images/integrating-physical-activity-into-cancer-care-evidence-and-guidance_tcm9-339684.pdf. Accessed August 25, 2019.
37. Schmitz K, Holtzman J, Courneya K, Masse L, Duval S, Kane R. Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1588-1595.
38. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4:87-100.
39. Singh B, Spence RR, Steele ML, Sandler CX, Peake JM, Hayes SC. A systematic review and meta-analysis of the safety, feasibility, and effect of exercise in women with stage II+ Breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99:2621-2636.
40. Lobelo F, Rohm Young D, Sallis R, et al. Routine assessment and promotion of physical activity in healthcare settings: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e495-e522.
41. Agasi-Idenburg CS, Zuilen MK, Westerman MJ, Punt CJA, Aaronson NK, Stuiver MM. "I am busy surviving" — views about physical exercise in older adults scheduled for colorectal cancer surgery. *J Geriatr Oncol*. Published online May 20, 2019. doi:10.1016/j.jgo.2019.05.001
42. Ten Tusscher MR, Groen WG, Geleijn E, et al. Physical problems, functional limitations, and preferences for physical therapist-guided exercise programs among Dutch patients with metastatic breast cancer: a mixed methods study. *Support Care Cancer*. 2019;27:3061-3070.
43. Knopf MT, Jeon S, Smith B, et al. The Yale Fitness Intervention Trial in female cancer survivors: cardiovascular and physiological outcomes. *Heart Lung*. 2017;46:375-381.
44. Bluethmann SM, Vernon SW, Gabriel KP, Murphy CC, Bartholomew LK. Taking the next step: a systematic review and meta-analysis of physical activity and behavior change interventions in recent post-treatment breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149:331-342.
45. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: an individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev*. 2017;52:91-104.
46. Sweegers MG, Altenburg TM, Brug J, et al. Effects and moderators of exercise on muscle strength, muscle function and aerobic fitness in patients with cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Br J Sports Med*. 2019;53:812.
47. Sheeran P, Abraham C, Jones K, et al. Promoting physical activity among cancer survivors: meta-analysis and meta-CART analysis of randomized controlled trials. *Health Psychol*. 2019;38:467-482.
48. National Health Service (NHS). Making Every Contact Count. Accessed January 31, 2019. makingeverycontactcount.com/
49. Adler NE, Page AEK, eds. Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs. Institute of Medicine; 2008.
50. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis*. 2006;3:A118.
51. Dalzell MA, Smirnow N, Sateren W, et al. Rehabilitation and exercise oncology program: translating research into a model of care. *Curr Oncol*. 2017;24:e191-e198.
52. Passchier E, Stuiver MM, van der Molen L, Kerkhof SI, van den Brekel MW, Hilgers FJ. Feasibility and impact of a dedicated multidisciplinary rehabilitation program on health-related quality of life in advanced head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:1577-1587.
53. Danish Cancer Society. Strategic Presentation on Cancer Rehabilitation. Danish Cancer Society; 2010. Accessed February 18, 2019. cancer.dk/dyn/resources/File/file/1/1561/1385430087/strategicpresentationoncancerrehabilitationonthedanishcancersociety.pdf
54. Beidas RS, Paciotti B, Barg F, et al. A hybrid effectiveness-implementation trial of an evidence-based exercise intervention for breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014:338-345.

55. Nock NL, Owusu C, Flocke S, et al. A community-based exercise and support group program improves quality of life in African-American breast cancer survivors: a quantitative and qualitative analysis. *Int J Sports Exerc Med*. 2015;1:pii:020.
56. Wilson RW, Taliaferro LA, Jacobsen PB. Pilot study of a self-administered stress management and exercise intervention during chemotherapy for cancer. *Support Care Cancer*. 2006;14:928-935.
57. Granger CL, Irving L, Antippa P, et al. CAPACITY: a physical activity self-management program for patients undergoing surgery for lung cancer, a phase I feasibility study. *Lung Cancer*. 2018;124:102-109.
58. Fong DY, Ho JW, Hui BP, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e70.
59. Stout NL, Baima J, Swisher AK, WintersStone KM, Welsh J. A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005-2017). *PMR*. 2017;9:S347-S384.
60. Pinto BM. Motivation for lifestyle changes after cancer. In: Lester J, Schmitt P, eds. *Cancer Rehabilitation and Survivorship: Transdisciplinary Approaches to Personalized Care*. ONS Publishing Division; 2011:285-293.
61. Stacey FG, James EL, Chapman K, Courneya KS, Lubans DR. A systematic review and meta-analysis of social cognitive theory-based physical activity and/or nutrition behavior change interventions for cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2015;9:305-338.
62. Pudkasam S, Polman R, Pitcher M, et al. Physical activity and breast cancer survivors: importance of adherence, motivational interviewing and psychological health. *Maturitas*. 2018;116:66-72.
63. Short CE, James EL, Stacey F, Plotnikoff RC. A qualitative synthesis of trials promoting physical activity behaviour change among post-treatment breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2013;7:570-581.
64. Bluethmann SM, Bartholomew LK, Murphy CC, Vernon SW. Use of theory in behavior change interventions. *Health Educ Behav*. 2017;44:245-253.
65. Turner RR, Steed L, Quirk H, et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD010192.
66. Grimmett C, Corbett T, Brunet J, et al. Systematic review and meta-analysis of maintenance of physical activity behaviour change in cancer survivors. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16:37.
67. Pinto BM, Papandonatos GD, Goldstein MG. A randomized trial to promote physical activity among breast cancer patients. *Health Psychol*. 2013;32:616-626.
68. Alfano CM, Cheville AL, Mustian K. Developing high-quality cancer rehabilitation programs: a timely need. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:241-249.
69. Cheville AL, Troxel AB, Basford JR, Kornblith AB. Prevalence and treatment patterns of physical impairments in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2621-2629.
70. Brown JC, Ko EM, Schmitz KH. Development of a risk-screening tool for cancer survivors to participate in unsupervised moderate- to vigorous-intensity exercise: results from a survey study. *PMR*. 2015;7:113-122.
71. Zhang X, Haggerty AF, Brown JC, et al. The prescription or proscription of exercise in endometrial cancer care. *Gynecol Oncol*. 2015;139:155-159.
72. Igwebiue LT, Zhang X, Brown JC, Schmitz KH. Applying pre-participation exercise screening to breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2018;26:1825-1831.
73. Bauml J, Kim J, Zhang X, Aggarwal C, Cohen RB, Schmitz K. Unsupervised exercise in survivors of human papillomavirus related head and neck cancer: how many can go it alone? *J Cancer Surviv*. 2017;11:462-468.
74. Ormel HL, van der Schoot GGF, Sluiter WJ, Jalving M, Gietema JA, Walenkamp AME. Predictors of adherence to exercise interventions during and after cancer treatment: a systematic review. *Psychooncology*. 2018;27:713-724.
75. Yang DD, Hausien O, Aqeel M, et al. Physical activity levels and barriers to exercise referral among patients with cancer. *Patient Educ Couns*. 2017;100:1402-1407.
76. Heston AH, Schwartz AL, Justice-Gardiner H, Hohman KH. Addressing physical activity needs of survivors by developing a community-based exercise program: LIVESTRONG at the YMCA. *Clin J Oncol Nurs*. 2015;19:213-217.
77. Mina DS, Sabiston CM, Au D, et al. Connecting people with cancer to physical activity and exercise programs: a pathway to create accessibility and engagement. *Curr Oncol*. 2018;25:149-162.
78. Cormie P, Lamb S, Newton RU, et al. Implementing exercise in cancer care: study protocol to evaluate a community-based exercise program for people with cancer. *BMC Cancer*. 2017;17:103.
79. Kristiansen M, Adamsen L, Piil K, Halvorsen I, Nyholm N, Hendriksen C. A three-year national follow-up study on the development of community-level cancer rehabilitation in Denmark. *Scand J Public Health*. 2019;47:511-518. doi:10.1177/1403494817746535
80. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Behaviour change: individual approaches. Public Health Guideline (PH49). nice.org.uk/Guidance/PH49. Accessed August 25, 2019.
81. Pescatello LS, Arena R, Riebe D, Thompson PD, eds. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
82. Irwin ML, Cartmel B, Harrigan M, et al. Effect of the LIVESTRONG at the YMCA exercise program on physical activity, fitness, quality of life, and fatigue in cancer survivors. *Cancer*. 2017;123:1249-1258.
83. Mewes JC, Steuten LM, Groeneveld IF, et al. Return-to-work intervention for cancer survivors: budget impact and allocation of costs and returns in the Netherlands and six major EU-countries. *BMC Cancer*. 2015;15:899.
84. Jankowski CM, Ory MG, Friedman DB, Dwyer A, Birken SA, Risendal B. Searching for maintenance in exercise interventions for cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2014;8:697-706.
85. van Waart H, van Dongen JM, van Harten WH, et al. Cost-utility and cost-effectiveness of physical exercise during adjuvant chemotherapy. *Eur J Health Econ*. 2018;19:893-904.
86. Rogers A. LIVESTRONG at YMCA helps cancer patients move toward fitness. *The Spokesman-Review*. April 15, 2014.
87. Kampshoff CS, van Dongen JM, van Mechelen W, et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of high versus low-to-moderate intensity resistance and endurance exercise interventions among cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2018;12:417-429.
88. Cheville AL, Moynihan T, Herrin J, Loprinzi C, Kroenke K. Effect of collaborative telerehabilitation on functional impairment and pain among patients with advanced-stage cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:644-652.
89. Wonders K. Supervised, individualized exercise programs help mitigate costs during cancer treatment. *J Palliat Care Med*. 2018;8:338.
90. Mewes JC, Steuten LM, Ijzerman MJ, van Harten WH. Effectiveness of multidimensional cancer survivor rehabilitation and cost-effectiveness of cancer rehabilitation in general: a systematic review. *Oncologist*. 2012;17:581-1593.
91. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
92. Wattanapitit A, Tuangratananon T, Thanamee S. Physical activity counseling in primary care and family medicine

- residency training: a systematic review. *BMC Med Educ.* 2018;18:159.
93. Levit L, Balogh E, Nass S, Ganz PA, eds. *Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis.* The National Academies Press; 2013.
94. Stout NL, Alfano CM, Belter CW, et al. A bibliometric analysis of the landscape of cancer rehabilitation research (1992-2016). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110:815-824.
95. Raj VS, Balouch J, Norton JH. Cancer rehabilitation education during physical medicine and rehabilitation residency: preliminary data regarding the quality and quantity of experiences. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93:445-452.
96. Calzone KA, Jenkins J, Culp S, Caskey S, Badzek L. Introducing a new competency into nursing practice. *J Nurs Regul.* 2014;5:40-47.
97. Fitness Industry Analysis 2019 – Cost & Trends. franchisehelp.com/industry-reports/fitness-industry-analysis-2018-costtrends/ Accessed August 25, 2019.

Лучевая терапия при раке легкого: вероятность повышения риска развития серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы

«Сегодня ни один онкологический пациент, проходящий облучение грудной клетки, не должен избегать посещения кардиоонколога».

Гильерме Оливейра

Новое ретроспективное исследование пациентов с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), результаты которого опубликованы в Журнале Американской коллегии кардиологов (Journal of the American College of Cardiology; doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.500), показало, что лучевая нагрузка на сердце при радиотерапии является независимым предиктором частоты серьезных нежелательных проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы (major adverse cardiac events – MACE) и смертности от любых причин.

«В настоящее время мы наблюдаем прогресс в иммунотерапии и других методах лечения рака, значительно продлевающий жизнь пациентам с диагнозом НМРЛ, – говорит Реймонд Г. Мак, один из авторов исследования, радиотерапевт из Онкологического института Дана–Фарбер и Женской больницы Бриггема в Бостоне, штат Массачусетс. – Это заставляет нас уделять больше внимания минимизации сердечно-сосудистых рисков для пациентов после прохождения лечения». Доктор Мак, который является практикующим врачом и ведущим специалистом в области радионкологии

и торакальной онкологии, а также профессором радионкологии в Гарвардской медицинской школе в Кембридже, штат Массачусетс, ссылается на результаты недавних клинических исследований, которые продемонстрировали показатели 5-летней выживаемости на уровне 15–20 % и медиану выживаемости более 2 лет для пациентов с III стадией НМРЛ.

Хотя в предыдущих исследованиях уже изучалась связь между лучевой терапией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), эти исследования были недостаточно мощными, в них учитывались различные конечные точки (end point) и критерии оценки риска сердечно-сосудистых осложнений. «В нашем исследовании – отметил доктор Мак, – мы выбрали в качестве конечной точки MACE, что, как мы полагаем, будет иметь более важное значение для кардиологов».

Первичной целью было обследование большой группы пациентов с местно-распространенным НМРЛ, которым было проведено облучение грудной клетки, чтобы установить, повышает ли воздействие радиационной дозы риск MACE (по определению Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации MACE включают смерть в результате остановки сердца, нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда), а также число госпитализаций/неотложных вызовов по поводу сердечной недостаточности, число случаев коронарной реваскуляризации и смертность от любых причин. В исследовании были сделаны поправки на традиционные прогностические факторы для рака легкого и ССЗ, в том числе на ранее диагностированную ишемическую болезнь сердца (ИБС).

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- «Наше исследование было сосредоточено на серьезных нежелательных сердечно-сосудистых осложнениях (MACE), которые в качестве конечной точки намного важнее для кардиологов».
- Исследователи отметили связь более высокой радиационной дозы на сердце с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.

Детали исследования

Исследователи проанализировали данные и клинические исходы 748 пациентов с НМРЛ, которые проходили лучевую терапию в Онкологическом центре Дана–Фарбер/Онкологическом центре Женской больницы Бриггема (включая центр на базе региональной больницы Милфорда) в период с 30 ноября 1998 г. по 27 января 2014 г. Средняя доза радиации на сердце (СДРС) была рассчитана для каждого пациента как доза (грей), полученная всеми структурами сердца (включая перикард) к моменту завершения курса лучевой терапии.

Авторы установили, что после периода наблюдения чуть более 20 мес MACE были зарегистрированы у 77 (10,3 %) пациентов; 28 человек перенесли инфаркт миокарда, у 28 был отмечен эпизод сердечной недостаточности, 27 пациентов умерли от причин, связанных с нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы, и 20 больным потребовалась коронарная реваскуляризация.

Исследователи отметили более высокий риск МАСЕ у пациентов с ИБС по сравнению с лицами без ИБС, и при суммарном анализе обеих групп пациентов было отмечено значительное повышение риска МАСЕ при увеличении СДРС (относительный риск 1,05/Гр; 95 % доверительный интервал 1,02–1,08/Гр; $P < .001$). Интересно, что исследовательская группа обнаружила значимую взаимосвязь между СДРС и ИБС: СДРС коррелировала с МАСЕ и смертностью от любых причин у пациентов без ИБС, но не у пациентов с ИБС в анамнезе.

Среди пациентов без ИБС показатель относительного риска для СДРС ≥ 10 Гр (по сравнению с дозой < 10 Гр) составил 3,01 с 2-летней кумулятивной частотой событий 3,5 и 1,1 % соответственно ($P = .025$). Аналогично показатель относительного риска для дозы ≥ 10 Гр (по сравнению с дозой < 10 Гр) составил 1,34 с 2-летней кумулятивной смертностью 52,2 и 40,0 % соответственно ($P = .014$).

За период наблюдения умерли 533 (71,3 %) пациента. Причиной 357 (67,0 %) случаев этих смертей стал рак легкого, 41 (7,7 %) человек умер по известным причинам, не связанным с патологией сердечно-сосудистой системы, и 27 (5,1 %) пациентов умерли от кардиологических причин. Из последних 27 кардиологических смертей 17 произошли среди 268 (6,3 %) пациентов с ИБС по сравнению с 10 из 480 (2,1 %) пациентов без ИБС.

Результаты исследования

По словам доктора Мака, это исследование будет способствовать более глубокому пониманию связи между ИБС и воздействием радиационной дозы на сердце и, как он надеется, поможет пересмотреть существующие клинические руководства относительно планирования лучевой терапии с целью информирования радионкологов, врачей общей практики

и кардиологов о возможных стратегиях предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Более того, доктор Мак добавляет, что он и его коллеги сотрудничают с кардиологами, изучая возможности проведения ранних профилактических мер для устранения и снижения риска кардиологических осложнений при проведении лучевой терапии.

Сьюзен Ф. Дент, онколог, профессор медицины и содиректор программы по исследованию рака молочной железы (РМЖ) в Онкологическом институте Дьюка в Дархеме, Северная Каролина, отмечает, что, несмотря на обилие публикаций о нарушениях сердечной функции из-за лучевой терапии у женщин, прошедших лечение РМЖ и гематологических опухолей (особенно неходжкинской лимфомы), подобной информации о пациентах с поздними стадиями НМРЛ практически нет. «Вероятно, это связано с тем, что у таких больных слишком высок риск смерти от рака. Что касается влияния облучения на пациенток с РМЖ, обычно какие-либо его последствия проявляются спустя годы после завершения лучевой терапии. Сейчас лица с НМРЛ живут дольше, и это заставляет нас задуматься о потенциально опасном влиянии противоопухолевой терапии (включая радиотерапию) на состояние сердечно-сосудистой системы. Данное исследование открывает новую область для изучения: это оценка и минимизация факторов риска для сердечно-сосудистой системы до, во время и после проведения противоопухолевой терапии у пациентов с неоперабельным/местно-распространенным НМРЛ».

Доктор Дент добавляет, что возраст, курение и употребление алкоголя являются общими факторами риска развития ССЗ и рака легкого. «Таким образом, при планировании лечения рака следует уделять внимание этим факторам, что в идеале позволило бы онкологам предлагать пациентам наиболее эффективные способы лечения, не влияющие на сердечно-сосудистую систему».

Будучи исполнительным директором Международного кардиологического общества, доктор Дент утверждает, что, несмотря на обилие данных о кардиотоксичности противоопухолевой терапии у пациентов с РМЖ и гематологическими видами рака, в большинстве случаев адекватная оценка сердечно-сосудистого риска у таких пациентов перед началом лечения не проводится. «Необходимо информировать всех врачей, которые занимаются лечением онкологических больных, о важности оценки сердечно-сосудистого риска. Например, Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network) могла бы предоставлять врачам информацию об оптимальных методах с помощью своих клинических руководств. Американское общество клинической онкологии, Американская коллегия кардиологов, Американская кардиологическая ассоциация и Европейское общество кардиологии также могут способствовать внедрению квалифицированных оценок сердечно-сосудистого риска в этой категории больных».

В сопроводительном комментарии к статье в Журнале Американской коллегии кардиологов (*Journal of the American College of Cardiology*; doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.011) Гильерме Оливейра, директор Центра лечения критической сердечной недостаточности и трансплантации сердца и онкокардиологической программы в Университетской больнице Кливлендского медицинского центра, Кливленд, штат Огайо, похвалил авторов исследования за то, что они установили наличие или отсутствие ИБС у больных, рассчитали индивидуальный риск по Фрамингемской шкале для оценки профиля сердечно-сосудистого риска, определили индивидуальную дозу облучения и рассчитали для каждого пациента дозу радиации на сердце.

«В целом, – пишет доктор Оливейра, – они (авторы) предоставили нам данные, на основании которых можно выбрать правильную тактику лечения пациентов

с раком легкого и, возможно, больных другими видами рака, получающих лучевую терапию на область грудной клетки. И эти сведения позволяют утверждать, что такие пациенты должны проходить скрининг на ИБС, а при ее наличии СДРС должна быть обязательно минимизирована, поскольку никакая доза не может считаться совершенно безопасной. Вывод очевиден, – заключает он. – Сегодня ни один онкологический больной, проходящий облучение грудной клетки, не должен избегать посещения кардиоонколога».

«Мы не можем полностью уберечь сердце от облучения, – говорит доктор Мак, – однако мы должны знать, как радиация влияет не только на сердце в целом, но и на коронарные артерии, клапаны, мышцы и другие структуры, и как это влияние сочетается с основными факторами риска, вызывая нежелательные проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, чтобы мы могли персонализировать план лечения и минимизировать риск для каждого пациента». Он отмечает, что исследовательская группа рекомендует рассмотреть возможность

установления гораздо более низкого уровня радиационной дозы, чем указано в действующих клинических руководствах: 10 Гр вместо 20 Гр.

С ним соглашается доктор Оливейра: «Для пациентов, уже имеющих нарушения сердечно-сосудистой системы, следует рассчитывать риск по Фрамингемской шкале, и для них СДРС не должна превышать 10 Гр».

doi: 10.3322/caac.21581

Связь серьезных повреждений почек с противоопухолевым лечением

«Как практикующий врач я чувствую растущую потребность в тесном мультидисциплинарном сотрудничестве в лечении рака. Мы даже назвали нашу клинику онконефрологической».

Абхиджат Китчлу

Тот факт, что пациенты, получающие системную противоопухолевую терапию, имеют повышенный риск развития острого повреждения почек (ОПП), хорошо известен, однако до сих пор только небольшие одноцентровые исследования были посвящены изучению частоты и факторов риска этого осложнения. Недавнее крупномасштабное популяционное исследование (*J Natl Cancer Institute*; опубликовано онлайн 13 ноября 2018 г.; doi: 10.1093/jnci/djy167) показало, что, хотя ОПП, приводящее к необходимости госпитализации или срочного проведения диализа, развивается примерно у каждого 10-го онкологического больного, проходящего противоопухолевую терапию, спектр онкологических заболеваний, лечение которых связано с риском ОПП, гораздо шире, чем предполагали ранее. Пятилетняя кумулятивная частота ОПП для всех видов рака составила 7,8 %.

Более ранние исследования, изучавшие дисфункцию почек у онкологических пациентов, фокусировали внимание только на отдельных видах рака, таких как рак почки, при котором влияние лечения на почечную функцию очевидно, отметил ведущий автор исследования Абхиджат

Китчлу, штатный нефролог и профессор отделения нефрологии медицинского факультета Университета Торонто, Онтарио, Канада. По его словам, это первое крупное популяционное исследование широкого ряда онкологических заболеваний и факторов риска поражения почек, связанных как с самим заболеванием, так и с лечением. Решение этой проблемы очень важно, так как от него зависит правильный выбор тактики и метода лечения.

Детали исследования

Популяционное когортное исследование включало пациентов, проживающих в канадской провинции Онтарио и зарегистрированных в Онкологическом регистре Онтарио. Все пациенты проходили лечение в системе государственного здравоохранения в рамках страхового покрытия, что позволило получить доступ к административным данным, касающимся, например, платы за проведение диализа. В качестве первичной конечной точки был определен промежуток времени до первой госпитализации по поводу ОПП или назначения неотложного диализа.

По данным исследователей, из 163 071 пациента, включенного в Онкологический регистр Онтарио и проходившего системную терапию в период с 1 апреля 2007 г. по 31 марта 2014 г., у 10 880 развились острые повреждения почек, потребовавшие госпитализации или срочного диализа. Частота ОПП среди пациентов, получавших системную терапию по поводу любого вида рака, составила 27 случаев на 1000 человеко-лет. Было установлено, что возраст и пол имели минимальное влияние на риск ОПП, однако у пациентов с более поздними стадиями рака на момент постановки диагноза вероятность развития ОПП была выше.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Острое повреждение почек (ОПП) возникает при различных видах рака и может являться следствием как самого заболевания, так и назначенного лечения.
- Наивысший риск развития ОПП имеют пациенты с множественной миеломой, раком мочевого пузыря и шейки матки.
- В данном исследовании было установлено, что риск развития ОПП у онкологических пациентов вдвое выше в первые 90 дней после начала противоопухолевой терапии, чем впоследствии.

Исследователям удалось установить стадию рака примерно у 71,4 % пациентов. Среди всех участников исследования 19,3 % имели IV стадию заболевания. Что касается видов рака, они распределились следующим образом: 23,4 % пациентов имели рак молочной железы, 13,2 % – колоректальный рак, 12,7 % – рак легкого, 6,3 % – неходжкинскую лимфому и 4,7 % – рак предстательной железы. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертензия (41,2 %), сахарный диабет (20 %), ишемическая болезнь сердца (14,3 %) и диагностированное до начала противоопухолевой терапии заболевание почек (4 %). Вид рака выраженно коррелировал с риском ОПП; среди пациентов с распространенными видами рака наивысшая кумулятивная 5-летняя частота ОПП отмечалась у больных множественной миеломой (26,0 %), раком мочевого пузыря (19,0 %), лейкозом (15,4 %) и раком почки (13,9 %). Самая низкая частота была отмечена среди больных раком молочной железы (3,1 %) и лимфомой

Ходжкина (4,3 %). Анализ данных с учетом демографических параметров (возраст, пол, квинтиль дохода), сопутствующих заболеваний (диабет, гипертензия, заболевания сердца и т.д.), локализации и/или стадии рака и года начала системной терапии показал, что пациенты с множественной миеломой, раком мочевого пузыря и шейки матки имели наивысшие показатели относительного риска (ОР) для ОПП. Полагают, что повышенный риск развития ОПП для всех трех вышеупомянутых видов рака связан с нефротоксическими эффектами широко используемых цитотоксических препаратов. Помимо этого, связанное с парапротеинами нарушение функций канальцев и клубочков, а также гиперкальциемия являются факторами риска у пациентов с множественной миеломой, а обструкция мочевыводящих путей, вероятно, способствует развитию ОПП у пациентов с опухолями мочевого пузыря и шейки матки.

Среди пациентов с распространенными сопутствующими заболеваниями наиболее выраженная связь с ОПП была отмечена у тех, кто имел хронические заболевания почек, предшествующие ОПП, сахарный диабет, застойную сердечную недостаточность и ВИЧ/СПИД в соотношении 1,8; 1,69; 1,43; 1,36 и 1,36 соответственно (после поправок на возраст, пол, уровень дохода, локализацию и/или стадию рака и год начала системной терапии), по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний. По данным исследователей, наивысший риск развития ОПП отмечался в первые 90 дней после начала системной терапии.

Одним из «сюрпризов», по словам доктора Китчу, явился тот факт, что ежегодный показатель ОПП вырос с 18 до 52 случаев на 1000 человеко-лет за период исследования. «Существует огромный интерес к некоторым новым видам таргетной терапии, поскольку они считаются менее токсичными для остальных органов», – говорит он. Однако авторы исследования отмечают, что, несмотря на переход к более новым и более специфичным видам терапии, высокий уровень поражения почек все же сохраняется, вероятно потому,

что пациенты, проходящие лечение от рака, становятся старше и имеют больше сопутствующих заболеваний (таких как гипертензия, диабет и сердечно-сосудистые патологии) коронарной или периферической сосудистой системы. «Все эти заболевания повышают риск поражения почек, и, поскольку население стареет и увеличиваются число и частота коморбидных состояний, мы наблюдаем рост, а не снижение показателей повреждения почек, несмотря на явный прогресс в лечении рака», – говорит профессор Китчу.

Исследователи установили, что многие пациенты старшего возраста принимали другие различные лекарственные препараты параллельно с началом противоопухолевой терапии, что повышало риск ОПП на 20–30 %. Например, около 51,3 % больных принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, другим были прописаны бета-блокаторы (28,7 %), блокаторы кальциевых каналов (27,1 %), диуретики (29,1 %), нестероидные противовоспалительные препараты (15,2 %) и статины (45,4 %).

Пациенты, принимавшие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина одновременно с системной терапией, имели наивысший риск развития ОПП (ОР = 1,30), чуть меньший показатель риска был у пациентов, принимавших диуретики (ОР = 1,20) или блокаторы кальциевых каналов (ОР = 1,18). Бета-блокаторы повышали риск незначительно (ОР = 1,10), в то время как прием статинов не влиял на риск ОПП.

Исследователи считают, что связь между этими препаратами и ОПП может являться результатом повышенного гемодинамического и/или преренального стресса для почек, когда у пациентов развивается гиповолемия как побочный эффект противоопухолевой терапии (например, химиотерапии, вызывающей рвоту). Доктор Китчу полагает, что следует рассмотреть возможность отмены этих препаратов у части пациентов перед началом проведения противоопухолевой терапии. «Очень важно определить, что именно провоцирует ОПП, и это исследование

как раз и предоставляет такую информацию», – отмечает Митчел Рознер, профессор медицины, возглавляющий медицинский факультет Университета Вирджинии в Шарлотсвилле, штат Вирджиния, США.

По словам профессора Рознера, одним из самых важных результатов исследования является то, что была выявлена тенденция к росту частоты ОПП у онкологических больных. «Это может быть связано с увеличением возраста больных, наличием у них сопутствующих заболеваний, особенно хронических заболеваний почек, а также с новыми химиотерапевтическими препаратами с повышенной нефротоксичностью». Профессор Рознер подчеркивает необходимость разработки стратегий профилактики ОПП. «Это исследование должно создать базу для более точного профилирования рисков ОПП. Я надеюсь, что онкологи будут тщательно оценивать функцию почек и риск ОПП у своих пациентов. С теми, кто входит в группу риска, должны работать мультидисциплинарные команды, включающие нефрологов: это поможет предотвратить или по крайней мере минимизировать негативные последствия лечения».

Доктор Китчу соглашается: «Как практикующий врач я чувствую растущую потребность в тесном мультидисциплинарном сотрудничестве в лечении рака. Мы даже назвали нашу клинику онконефрологической... Я думаю, – говорит он, – что движение вперед связано с необходимостью эффективного взаимодействия между специалистами – как исследователями, так и практикующими врачами – в тех аспектах, которые касаются функционирования важнейших систем органов, таких как сердце и почки».

Еще одним необходимым шагом доктор Рознер считает разработку систем прогнозирования риска, а также поиск новых биомаркеров для выявления онкологических пациентов, имеющих риск развития ОПП. «Кроме того, нам необходимо понять механизмы нефротоксичности и разработать стратегии для защиты почек», – добавляет он.

doi: 10.3322/caac.21588

Возможность применения терапии ингибиторами иммунных контрольных точек в лечении пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Лечение ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) становится терапией 1-й линии для все большего числа злокачественных опухолей, включая метастатическую меланому, немелкоклеточный рак легкого и рак почки. ИКТ применяют также в качестве адъювантной терапии для некоторых форм меланомы. Однако из-за побочных эффектов, оказывающих влияние на иммунную систему, пациентов, уже имеющих аутоиммунные заболевания, до сих пор исключали из клинических исследований ингибиторов ИКТ, хотя, по мнению многих клиницистов, эти препараты могли бы принести пользу таким больным. Основная проблема – опасение, что тяжелые воспалительные и аутоиммунные побочные реакции могут усугубить течение аутоиммунного заболевания или повлиять на толерантность к терапии ингибиторами ИКТ.

Новое исследование, проведенное во Франции, ставило цель – установить, может ли лечение ингибиторами ИКТ быть эффективным для онкологических больных с аутоиммунными заболеваниями (*Arthritis Rheumatol*, опубликовано онлайн 5 августа 2019 г., doi: 10.1002/art.41068).

«Лечение таких пациентов – серьезная проблема в клинической практике, – говорит автор исследования Диви Корнек, профессор ревматологии в Университетской больнице г. Бреста, Франция. – Наше исследование оценивало не столько безопасность, сколько эффективность ингибиторов ИКТ, особенно при использовании иммуносупрессивной терапии в начале лечения».

Доктор Д. Корнек отмечает, что результаты исследования дополняют уже имеющуюся и недавно опубликованную информацию об использовании иммунотерапии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. «Тем не менее значительно большее число участников нашего исследования позволило нам сравнить различные подгруппы пациентов и сделать убедительные выводы», – считает он.

Детали исследования

Мультицентровое ретроспективное когортное исследование включало 112 пациентов, отобранных экспертами из 3 французских общенациональных

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Использование ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов, имеющих аутоиммунные заболевания, является безопасным, но требует тщательного мониторинга.
- Пациентам со стабильными аутоиммунными заболеваниями рекомендуется минимальная иммуносупрессивная терапия во время начала лечения ингибиторами ИКТ.
- Онкологи, ревматологи и другие специалисты должны работать в сотрудничестве для выявления и лечения иммуноопосредованных побочных эффектов у пациентов с существующими аутоиммунными заболеваниями.

сетей: рака легкого (French Lung Cancer Group), рака кожи (Cutaneous Cancer Group) и ревматизма и воспаления (Rheumatism and Inflammation Club). У всех пациентов были аутоиммунные заболевания в анамнезе, все они имели онкологический диагноз и получали лечение ингибиторами ИКТ в период с января 2017 г. по январь 2018 г. Информация, касающаяся типа ингибитора ИКТ, частоты вспышек аутоиммунного заболевания и/или других побочных эффектов, связанных с иммунной системой, а также ответа опухоли на лечение, была получена из историй болезни. Побочные эффекты оценивали по степени выраженности (степень 1–2 – легкие; 3–4 – тяжелые), а также отмечали использование глюкокортикоидов или другой иммуносупрессивной терапии.

Группа включала пациентов с псориазом и псориатическим артритом (31 человек), ревматоидным артритом (20 человек), ревматической полимиалгией и/или гиганто-



Photo Credit: Flystock/Shutterstock.

клеточным артериитом (7 человек), системной красной волчанкой (4 человека), кожными формами волчанки (3 человека) или воспалительным заболеванием кишечника (14 человек).

Иммуноопосредованные побочные эффекты

Из 112 пациентов у 79 (71 %) наблюдались иммунотоксические реакции; 53 (47 %) пациента испытывали обострения аутоиммунных заболеваний, у 47 (42 %) человек был отмечен иммуноопосредованный побочный эффект, не связанный с основным аутоиммунным заболеванием, у 20 (18 %) наблюдались обе реакции. Сообщалось об одной смерти вследствие иммунотоксичности, 24 (21 %) пациента прекратили прием ингибиторов ИКТ из-за побочных эффектов.

Почти половина пациентов (24 человека) с обострениями ранее существовавших аутоиммунных заболеваний лечились глюкокортикоидами; 6 пациентов получали обычные синтетические противоревматические препараты и 3 больных – биологические противоревматические препараты. 24 пациента с иммуноопосредованными побочными эффектами *de novo* (не связанными с ранее существовавшим заболеванием) лечились глюкокортикоидами, 7 больных также получали дополнительно иммуносупрессоры (метотрексат, ингибитор фактора некроза опухоли или внутривенный иммуноглобулин).

По словам доктора Корнека, исследователи установили, что в целом использование ингибиторов ИКТ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями является достаточно безопасным. «Пациенты испытывают иммуноопосредованные побочные эффекты, которые могут быть

серьезными, однако у большинства они достаточно легкие и купируются стероидами, – говорит доктор Корнек. – Необходимы тщательное мониторирование этих реакций и тесное сотрудничество между онкологами и специалистами по аутоиммунным заболеваниям».

Исходы онкологических заболеваний

Авторы установили, что иммуносупрессивная терапия в начале приема ингибиторов ИКТ оказывала негативный эффект на исходы онкологических заболеваний. У пациентов со стабильным аутоиммунным заболеванием должна использоваться минимальная иммуносупрессия, считает доктор Корнек. Он и его коллеги установили, что частота иммуноопосредованных побочных эффектов ассоциировалась с худшим прогнозом онкологического заболевания. «Это несоответствие можно объяснить использованием разных статистических методов», – говорит доктор Корнек. Пациенты с более благоприятным прогнозом и лучшим ответом на терапию ингибиторами ИКТ имели более продолжительный период времени для проявления побочных эффектов, в отличие от больных с меньшей продолжительностью жизни. Данный феномен мог привести исследователей к выводу о том, что пациенты с большим числом иммуноопосредованных побочных эффектов имеют лучшую выживаемость. «Чтобы избежать этого уклона, мы рассматривали количество побочных эффектов как зависимость от времени ковариату», – отмечает доктор Корнек и добавляет, что при таком подходе число побочных эффектов ассоциировалось с худшим исходом, что можно объяснить использованием иммуносупрессивной терапии или прекращением приема ингибиторов ИКТ.

«Я думаю, что исследователи проделали важную и полезную работу, подтвердив, что риск потенциальной реактивации уже существующего аутоиммунного заболевания высок, но не является 100 %, – говорит Эйприл Салама, профессор медицины Медицинской школы Университета Дьюка и член Онкологического института Дьюка в Дархеме, Северная Каролина. – Клиницисты не должны исключать использование иммунотерапии, которая потенциально может принести пользу, на основании наличия у пациента в анамнезе ревматического заболевания. Это важный вывод, и клиницисты могут обсудить со своими пациентами возможности применения некоторых новых вариантов лечения».

Доктор Корнек отмечает, что пациентам со стабильным аутоиммунным заболеванием следует рекомендовать минимальную иммуносупрессивную терапию в начале приема ингибиторов ИКТ, чтобы не снизить ответ опухоли на лечение. «Это уже применимо в клинической практике для населения в целом, так как несколько исследований продемонстрировали негативное влияние кортикостероидов в дозе >10 мг/сут в начале терапии ингибиторами ИКТ на результат лечения (после поправок на другие неблагоприятные прогностические факторы) у пациентов, получавших стероиды по паллиативным показаниям, таким как диспноэ, усталость или метастазы в головном мозге. Однако вполне очевидна необходимость проспективных исследований в более широкой популяции для подтверждения этих результатов». По словам доктора Корнека, существует также необходимость в фундаментальных исследованиях, чтобы установить предиктивные факторы для иммунотоксичности и ответа опухоли.

doi: 10.3322/caac.21587

Интернет-ресурс: помощь больным раком предстательной железы в принятии решения о выборе метода лечения

Результаты рандомизированного клинического исследования продемонстрировали, что новый инструмент поддержки выбора и принятия решения может помочь больным раком предстательной железы (РПЖ) вместе с их врачами выбрать метод лечения, который максимально отвечал бы ожиданиям пациентов. По словам исследователей, основной целью интернет-приложения PreProCare (Patient Preferences for Prostate Cancer Care – Предпочтения пациентов относительно лечения рака предстательной железы) является оценка соотношения метода лечения и степени риска, связанного с заболеванием, а также основных потребностей и предпочтений пациента. Исследователи полагают, что такой индивидуальный пациент-ориентированный подход поможет побороть чувство страха и неуверенности при принятии решения о выборе метода лечения и повысит удовлетворенность пациентов его результатами.

Отчет о мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании появился в *Journal of Clinical Oncology* (опубликован онлайн 12 марта 2019 г. doi: 10.1200/JCO.18.01091).

По словам ведущего автора исследования Равишанкара Джаядеваппа, профессора Медицинской школы Перельмана при Университете Пенсильвании, Филадельфия, целью PreProCare является формирование пациент-ориентированного подхода, который, согласно определению Института медицины (который сейчас переименован в Национальную академию медицины), обеспечивает понимание каждым пациентом серьезности заболевания (не рака предстательной железы вообще, а конкретно своего заболевания) и его последствий, рассматривает все варианты лечения с учетом рисков, преимуществ и возможных альтернатив, соотносит жизненные ценности пациента с методами лечения с точки зрения потенциальной пользы и вреда.

Доктор Джаядеваппа говорит, что это исследование рассматривает 2 основных аспекта пациент-ориентированного подхода к лечению РПЖ. Первый – это оценка предпочтений пациентов на основании использования ими интернет-приложения PreProCare методом совместного анализа (conjoint analysis). Второй аспект – процесс общего принятия решения пациентом и врачом относительно выбора метода лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Доля пациентов, выразивших удовлетворение своим решением о выборе метода лечения, выросла за 24 мес наблюдения и была выше в группе больных, использовавших приложение PreProCare, по сравнению с группой, получавшей стандартное лечение.
- Среди пациентов с РПЖ низкого риска была выше доля больных, которые после использования PreProCare сделали выбор в пользу активного наблюдения, по сравнению с пациентами из группы стандартного лечения.

Детали исследования

В исследование были включены первичные случаи из 3 лечебных учреждений (вновь диагностированный РПЖ в период с января 2014 г. по март 2015 г.). Из исследования были исключены пациенты с отдаленными метастазами и нестадийным заболеванием. Из 743 участников 590 были представителями белой расы, 386 имели годовой доход свыше 75 тыс. долларов и 638 человек по крайней мере некоторое время посещали колледж. Исследователи произвольным образом распределили участников в группы использования PreProCare (372 пациента) и стандартного лечения (371 человек).

Участники были разделены на 3 категории в зависимости от степени риска. Пациенты с РПЖ низкого риска имели уровень простатспецифического антигена (ПСА) ≤ 10 нг/мл, ≤ 6 баллов по шкале Глисона и опухоли согласно классификации



Photo credit: Budimir Jevtic/Shutterstock.com

по системе TNM от T1c до T2a. У пациентов с РПЖ промежуточного риска уровень ПСА был >10 , но ≤ 20 нг/мл, 7 баллов по шкале Глисона и опухоль T2b. Пациенты с РПЖ высокого риска имели уровень ПСА >20 нг/мл или 8–10 баллов по шкале Глисона, или опухоль T2c.

Приложение PreProCare использовало адаптивный совместный анализ – сложный статистический инструмент, – чтобы определить, как предпочтения каждого пациента относительно метода лечения согласуются с его доступностью и возможным исходом. Пациенты заполняли опросники дома или во время визита в лечебное учреждение.

Приложение PreProCare состоит из 3 частей. После короткого введения и инструкции о работе с приложением (1-я часть) во 2-й части участникам предлагается распределить 15 параметров различных вариантов лечения (побочные эффекты, выживаемость, психологический дистресс, длительность лечения и др.) по шкале от «неважный» до «чрезвычайно важный». В 3-й части пациентам предлагались на выбор уже определенные сценарии, которые состояли из комбинаций разных параметров лечения. Пациенты выбирали наиболее приемлемый для них вариант.

На основе выбора пациента составлялся список из 5 наиболее предпочтительных параметров, а также графическое изображение. В среднем процедура заполнения опросника занимала 30 мин.

В группе стандартного лечения участники получали обычные информационные материалы, касающиеся различных методов лечения РПЖ.

Участники исследования заполняли анкету из 18 пунктов, оценивающую степень чувства удовлетворенности лечением по 7-шкальной системе. Шкалы включали

баллы от 1 до 5, более высокие баллы отражали большую удовлетворенность.

Результаты исследования

В первую очередь результаты исследования оценивали степень удовлетворенности лечением, во вторую – удовлетворенность решением или сожаление о принятом решении и выборе метода лечения. Как первое, так и второе оценивали в начале исследования и в течение периода наблюдения. Исследователи также сравнивали выбор метода лечения в группах по категориям риска (на основании уровня ПСА). Последующие оценки производились через 3, 6, 12 и 24 мес.

Все переменные, оценивающие удовлетворенность лечением, продемонстрировали более значительное (P от $<.001$ до $.002$) улучшение с момента 1-го опроса до опроса через 24 мес в группе пациентов, использовавших PreProCare, по сравнению с группой, получавшей стандартное лечение. Пациенты из группы PreProCare были более удовлетворены принятым решением о выборе метода лечения ($P <.001$) по сравнению с контрольной группой.

Среди пациентов с РПЖ низкого риска примерно 66 % из группы PreProCare выбрали активное наблюдение по сравнению с 54 % больных из контрольной группы. Выбор метода лечения пациентами с РПЖ промежуточного и высокого риска был сходным в обеих группах.

Дурадо Брукс, вице-президент по профилактике и раннему выявлению рака Американского противоракового общества (American Cancer Society) в Атланте, штат Джорджия, считает исследование весьма полезным. «Мы в Американском противораковом обществе полностью поддерживаем внедрение инструментов, помогающих пациентам принимать решения,

которые подходят именно им», – говорит доктор Брукс. Тем не менее он замечает: «Поскольку участники исследования были в основном белыми американцами, достаточно состоятельными и образованными, польза этого инструмента для других демографических групп остается пока неясной. Рак предстательной железы гораздо чаще встречается у афроамериканцев, и исходы заболевания в этой этнической группе значительно хуже. Кроме того, исследователи утверждают, что заполнение опросника занимает в среднем 30 мин. Мужчинам с низким уровнем образования, особенно плохо умеющим читать, трудно сохранить концентрацию внимания для заполнения порой сложной для них формы. И наконец, рискуя показаться слишком скептически настроенным, я все-таки сомневаюсь в том, что 24 мес – это период, достаточный для того, чтобы делать выводы об эффективности лечения».

Доктор Джаядеваппа согласен с этими замечаниями, понимая, что демографическое разнообразие участников было ограниченным. «Первый шаг на будущее – распространить наше исследование на различные популяционные группы и медицинские учреждения различного уровня», – говорит он. Но это не единственный аспект, который он хотел бы изучить. «Необходимо оценить стабильность предпочтений пациентов с течением времени, а также предпочтения врача при принятии совместного с пациентом решения и их результаты».

И наконец, доктор Джаядеваппа хотел бы увидеть внедрение этого инструмента в реальную клиническую практику: «Большая осведомленность о тех факторах, которые влияют на принятие решения пациентом, может помочь врачам правильно построить разговор, касающийся выбора метода лечения. Оценка предпочтений пациента должна стать частью клинической практики».

doi: 10.3322/caac.21574

ВЕБИНАР НА ТЕМУ РАК ШЕЙКИ МАТКИ

9
СЕНТЯБРЯ
2020

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Противораковое общество России приглашает Вас принять участие в вебинаре на тему: «**РАК ШЕЙКИ МАТКИ**»

ПРОГРАММА ВЕБИНАРА

■ ВПЧ-вакцинация подростков и взрослых

Заридзе Давид Георгиевич

Член-корр., заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Противораковое общество России (Москва)

■ Скрининг, основанный на ВПЧ-тестировании. Новые подходы к ведению ВПЧ-позитивных женщин

Марибель Альмонте (МАИР, Лион)

■ Органосохраняющее лечение рака шейки матки

Шевчук Алексей Сергеевич

К.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

■ Причины неудач скрининга и ранней диагностики рака шейки матки

Короленкова Любовь Ивановна

Д.м.н., врач высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

■ Химио- и иммунотерапия рака шейки матки

Артамонова Елена Владимировна

Д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

■ Сессия вопрос-ответ

К работе в вебинаре приглашаются специалисты-онкологи, работающие в области эпидемиологии, скрининга и ранней диагностики РШМ, онкогинекологии, химио- и радиотерапии, иммуноонкологии, цитологии, а также руководители учреждений и организаторы здравоохранения.

По окончании вебинара слушатели, просмотревшие трансляцию, получают онлайн-сертификат за участие в вебинаре. Мероприятие подано на аккредитацию в системе непрерывного медицинского образования – www.sovetnmo.ru

НАУЧНАЯ КООРДИНАЦИЯ ПРОЕКТА

Уважаемые коллеги!

В рамках **Третьего международного Форума онкологии и радиологии**, который будет проходить в Москве **21-25 сентября 2020 года**, приглашаем Вас принять участие в работе Сессии на тему: **«Концепция снижения вреда в профилактике рака и улучшении прогноза онкологических больных»**.

Сессия посвящена:

- 20-летию основания Противоракового общества России
- 20-летию подписания Парижской Хартии противораковой борьбы

Председатели: Давид Заридзе (Россия), Давид Хайат (Франция)

- **Российский опыт применения концепции снижения вреда – табак и алкоголь**
Давид Заридзе (Россия)
- **Профилактика профессионального рака: снижение экспозиции к канцерогенным веществам на рабочем месте**
Паоло Боффетта (США)
- **Профилактика рака, вызванного загрязнением атмосферного воздуха: снижение содержания в атмосферном воздухе канцерогенных веществ**
Паоло Винейс (Великобритания)
- **Снижение вреда, связанного с курением: альтернативные системы доставки никотина**
Петер Хайек (Великобритания)
- **Отказ от курения после постановки диагноза улучшает прогноз онкологических больных**
Ануш Мукерия (Россия)
- **ВПЧ-вакцинация взрослых эффективна для профилактики рака шейки матки**
Иоаким Диллнер (Швеция)
- **Дискуссия**

Точные дата и время проведения Сессии будут известны позже. Следите за обновлениями на сайте **Противоракового общества России** – www.proor.ru

Регистрация ведется на сайте Третьего международного Форума онкологии и радиологии ForLife **до 17 сентября 2020 г.**