

УДК 614.2

ШКОЛА ЭКСПЕРТА КАЧЕСТВА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: ДЕФЕКТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ (Часть 1)

А.А. Старченко, А.В. Устюгов



Старченко А.А.



Устюгов А.В.

ООО «Капитал Медицинское
Страхование»

Реферат

Широкое внедрение в практику онкологии современных препаратов благодаря Федеральному проекту «Борьба с онкологическими заболеваниями» Национального проекта «Здравоохранение» создало условия для достижения амбициозных целевых показателей ежегодичной смертности и пятилетней выживаемости онкобольных, однако в результате широкомасштабной экспертной деятельности в онкологии в системе ОМС в последние три года стало заметно отсутствие систематического контроля за эффективностью лекарственной терапии. В отчетах и сообщениях различных государственных структур, контролирующей ход исполнения Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», много раз указывалось на преобладание в оказании онкопомощи дешевых и давно известных схем химиотерапии, малое число молекулярно-генетических исследований с целью назначения дорогостоящей таргетной терапии, неоправданное применение маргинальных схем лекарственной терапии в структуре счетов за оказанную онкопомощь, нарушения в исполнении требований клинических рекомендаций. Все эти негативные явления, приводящие к нарушению прав онкобольных, тем или иным образом связаны с отсутствием налаженной системы контроля за эффективностью лекарственной терапии. Отсутствие системы контроля за эффективностью лекарственной терапии представляет собой ненадлежащее качество оказываемой онкологической помощи по критериям пункта 21 статьи 2 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и части 6 статьи 40 Федерального закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в РФ». Это: несвоевременно поздняя замена неэффективной терапии; неправильный выбор методов лекарственной терапии – неэффективная терапия; недостижение степени запланированного результата – прогрессирование злокачественного новообразования ввиду неэффективной лекарственной терапии. На необходимость и обязательность оценки эффекта химиотерапии в соответствии с существующими системами оценки указывают работы ведущих онкологов мира и России последних пяти лет, представленные в обзоре. Экспертам системы ОМС предложено ознакомиться с практическими выводами по обязательному использованию систем контроля и оценки эффективности лекарственной терапии, а также с необходимостью выявления дефектов в оказании онкопомощи, связанной с отсутствием или ненадлежащей оценкой эффективности терапии, и соответствующими формулировками экспертных заключений в системе ОМС.

Ключевые слова:

обязательное медицинское страхование, экспертиза качества медицинской помощи, дефекты качества онкологической помощи, лекарственная терапия, злокачественные новообразования, иммунотерапия опухолей, оценка эффективности лекарственной терапии, Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», Национальный проект «Здравоохранение», RECIST, IRECIST.

Жизнь онкологического пациента, находящегося на химиотерапии по поводу неоперабельного, метастатического, прогрессирующего злокачественного новообразования (ЗНО), подобна песочным часам: время неумолимо действует против жизни пациента. При этом неправильная, неадекватная и неэффективная химио-, таргетная и иммунотерапия расширяет перешеек песочных часов. Ненадлежащее качество лекарственной терапии, выражающееся в ее неэффективности, и отсутствие при этом системы контроля ее эффективности сокращают период жизни онкопациента, лишают его права на надлежащее качество последующих линий терапии и права на жизнь, а также противодействуют Федеральному проекту «Борьба с онкологическими заболеваниями» Национального проекта «Здравоохранение» в достижении целевых показателей одногодичной смертности и пятилетней выживаемости, приводят к серьезным бесцельным финансовым потерям системы ОМС.

В результате широкомасштабной экспертной деятельности в онкологии в системе ОМС в последние три года стало заметно отсутствие систематического контроля за эффективностью лекарственной терапии. В отчетах и сообщениях различных государственных структур, контролирующих ход исполнения Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», много раз указывалось на преобладание в оказании онкопомощи дешевых и давно известных схем химиотерапии, малое число молекулярно-генетических исследований с целью назначения дорогостоящей таргетной терапии, паразитирование маргинальных схем лекарственной терапии в структуре счетов за оказанную онкопомощь, нарушения в

исполнении требований клинических рекомендаций. Все эти негативные явления и злоупотребления тем или иным образом связаны с отсутствием налаженной системы контроля за эффективностью лекарственной терапии.

Отсутствие системы контроля за эффективностью лекарственной терапии представляет собой ненадлежащее качество оказываемой онкологической помощи по критериям пункта 21 статьи 2 Закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и части 6 статьи 40 Закона РФ от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». Это:

- несвоевременно поздняя замена неэффективной терапии;
- неправильный выбор методов лекарственной терапии – неэффективная терапия;
- недостижение степени запланированного результата – прогрессирование ЗНО ввиду неэффективной лекарственной терапии.

На необходимость и обязательность оценки эффекта химиотерапии в соответствии с существующими системами оценки указывают работы ведущих онкологов мира и России последних пяти лет. Предлагаем экспертам системы ОМС ознакомиться с практическими выводами по обязательному использованию систем контроля и оценки эффективности лекарственной терапии, а также с необходимостью выявления дефектов в оказании онкопомощи, связанной с отсутствием или ненадлежащей оценкой эффективности терапии, и соответствующими формулировками экспертных заключений.

Для корреспонденции

Старченко Алексей Анатольевич

Советник генерального директора ООО «Капитал Медицинское Страхование», д.м.н., профессор, член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, президент НП «Национальное агентство по безопасности прав пациентов и независимой экспертизе», эксперт качества медпомощи

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

Устюгов Антон Владимирович

Советник генерального директора ООО «Капитал Медицинское страхование», к.м.н.

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

Адрес: 115184, Москва, ул. Б. Татарская, д. 13, стр. 19

В теории и практике контроля и оценки эффективности лекарственной терапии в онкологии выделяются два взаимно дополняющих друг друга принципа, по сути – две стороны одной медали:

- использование специальных инструментальных (по данным компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ)) и лабораторных (по данным динамики уровня онкомаркеров) систем контроля эффективности применяемых схем лечения;
- использование данных клинических рекомендаций (КР) о наиболее эффективных схемах лекарственного лечения конкретного ЗНО на основе доказательных исследований, которые также требуют контроля эффективности.

С.П. Гележе и соавт. (2014) сообщили о необходимости использования современных критериев лучевой диагностики в оценке эффективности специального противоопухолевого лечения. Одной из самых важных целей лучевой визуализации в онкологии является оценка ответа опухоли на терапию. Возникла потребность в создании точных критериев ответа ЗНО на лечение. В 2000 г. Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC), Национальным институтом злокачественных новообразований США (National Cancer Institute – NCI), а также Национальным онкологическим институтом Канады (National Cancer Institute of Canada) была предложена система критериев ответа солидных опухолей на терапию – RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), в 2009 г. она была модифицирована в систему RECIST 1.1, учитывающую особенности новейших технологий лучевой визуализации, таких как мультидетекторная КТ, на основании выборки более 6 500 пациентов. Появилась четкая система оценки лимфатических узлов, которые теперь тоже могли оцениваться в качестве таргетных очагов.

А.А. Тицкая (2009) указывала на целесообразность клинического использования радионуклидных исследований в комплексной диагностике и при оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы.

А.А. Клименко и соавт. (2014) опубликовали методику проведения КТ и анализ оценки эффективно-

сти таргетной терапии метастатического рака почки по критериям RECIST. В ходе проводимого мониторинга за лечением у больных почечно-клеточным раком благодаря разработанным критериям были определены результаты терапии в виде улучшения (уменьшения размеров очагов или их исчезновения – частичный или полный ответ при уменьшении суммы размеров очагов на 30%), стабилизации (размеры опухолевых очагов остаются прежними от начала лечения) или ухудшения, или прогрессии заболевания (появление новых опухолевых очагов или увеличение размеров очагов больше 20%). Авторы пришли к выводу: стандартизированная система исследований и контроля за размерами и количеством очагов метастазов RECIST позволяет унифицированно делать выводы об эффективности проводимого лечения и вовремя назначить другую терапию при неэффективности предшествующего лечения, что улучшает показатели выживаемости при данной нозологии.

Н.А. Мещерякова и соавт. (2016) указали на роль ПЭТ/КТ в диагностике и оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ): доказана важная роль ПЭТ/КТ в оценке эффективности лечения НМРЛ. Исследования показали, что выполнение ПЭТ/КТ после курса химиотерапии и/или лучевой терапии позволяет получить дополнительную прогностически значимую информацию, указывающую на безрецидивную выживаемость. В дополнение к оценке результатов неоадьювантной химиотерапии при НМРЛ, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ показала свою значимость в мониторинге опухолевого процесса при лечении таргетными препаратами, например ингибиторами тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста. Таким образом, ПЭТ/КТ играет важную роль в первичной диагностике и ранней оценке эффективности лечения НМРЛ, обладая наиболее высокой чувствительностью и специфичностью.

А.А. Румянцев и С.А. Тюляндин (2016) оценивали литературные и собственные данные по эффективности иммунотерапии в лечении солидных опухолей. Внедрение в клиническую практику иммунотерапевтических препаратов, которые не обладают прямым противоопухолевым действием, но восстанавливают реактивность иммунной системы организма, показало, что применение стандартных критериев RECIST для оценки их эффективности обладает рядом недостатков. Иммунный ответ организма характеризуется инфильтрацией опухоли лимфоцитами и развитием

в ней воспалительных изменений, на фоне которых возможно увеличение размеров первичной опухоли и выявленных метастатических очагов, а также появление не визуализировавшихся ранее метастазов. В проведенных исследованиях было показано, что на фоне проведения иммунотерапии такие изменения не всегда означают прогрессирование заболевания – во многих случаях они являются предвестниками объективного ответа, для реализации которого требуется большее количество времени. Возможность подобного роста создает дополнительные трудности при лечении пациентов, так как его сложно отличить от истинного прогрессирования заболевания вследствие неэффективности терапии при использовании традиционных критериев оценки ответа. Выделены четыре основные разновидности ответа на иммунотерапию: 1) уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых; 2) длительная стабилизация размеров опухоли с последующим уменьшением ее в размерах (в некоторых случаях); 3) уменьшение в размерах опухоли после первоначального их увеличения; 4) уменьшение в размерах некоторых очагов при появлении новых. Все вышеперечисленные варианты являются разновидностями ответа на иммунотерапию, которые не означают прогрессирования заболевания.

О.Н. Чернова и соавт. (2017) представили критерии оценки эффективности системы RECIST 1.1 в оценке опухолей легких для практических врачей. Авторы полагают, что отсутствие стандартов описания и измерения опухолей приводит к диагностическим ошибкам, дублированию исследований, задержке начала лечения или принятия решения об изменении схемы лечения. В связи с этим целью исследования авторов было определение требований к выполнению мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) и правил измерения опухолевых очагов в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере (ЧОКОД), где более 30% МСКТ-исследований выполняется с целью оценки динамики опухолевого процесса в ответ на лекарственное лечение. Авторы пришли к выводу, что около 50% протоколов ранее выполненных МСКТ грудной клетки по поводу рака легкого непригодны для оценки первичного очага, поражения лимфоузлов и динамики опухолевого процесса. Оценка динамики опухолевого процесса, согласно критериям RECIST 1.1, базируется на следующих положениях: уменьшение опухолевой массы лучше любого другого биомаркера коррелирует с об-

щей выживаемостью, временем до прогрессирования и т.д.; фундаментальный подход – анатомическая одномерная оценка опухолевой массы. Авторы полагают, что КТ является лучшим доступным и воспроизводимым методом для измерения поражений, отобранных для оценки ответа; ультразвуковое исследование (УЗИ) не может применяться в качестве метода измерения; МРТ показывает отличное контрастное, временное и пространственное разрешение, однако имеется множество факторов, влияющих на качество изображения, четкость очагов и измерение, а в целом методика трудно воспроизводима; МРТ грудной клетки не рекомендуется; ФДГ-ПЭТ может быть полезной в дополнение к КТ при оценке прогрессирования; скintiграфия, ПЭТ, рентгенография – методики, полезные для выявления поражений костей, но недостаточные для измерения этих поражений. Для достижения оптимальных условий оценки динамики опухолевого процесса необходимо использовать: один и тот же аппарат; один и тот же протокол сканирования; одну и ту же толщину среза (не более 5 мм); одни и те же границы области сканирования; одно и то же положение пациента; только болюсное контрастирование, причем с одними и теми же объемами вводимого контраста, концентрацией йода, скоростью введения контраста; один и тот же врач должен оценивать каждое последующее исследование; очень важным моментом при оценке очагов является их измерение в одной и той же фазе контрастирования, т.к. отступление от этого правила может привести к ошибкам в заключении о динамике процесса; измерение размеров по компьютерным томограммам необходимо выполнять в одном и том же режиме просмотра, указывая его в протоколе описания (возможны существенные отличия размеров очагов у одного и того же пациента при измерениях в различных режимах просмотра – мягкотканном и легочном: псевдое увеличение размеров очагов в мягкотканном и легочном режимах просмотра составляет 20% и отвечает критериям прогрессирования согласно RECIST).

И.В. Самойленко и соавт. (2014–2016) представили результаты эффективности ипилимумаба в лечении метастатической меланомы:

- при монотерапии ниволумабом медиана времени до прогрессирования составила 6,9 месяца;
- при комбинированном лечении ипилимумабом и ниволумабом – 11,5 месяца;

- при монотерапии ипилимумабом – 2,9 месяца.

Частота объективных ответов на лечение также оказалась статистически значимо выше при лечении ниволумабом в комбинации либо в монотерапии. Частота объективных ответов на лечение ипилимумабом, ниволумабом и их комбинацией в зависимости от экспрессии PD1 в опухолях:

- 1 при экспрессии в опухоли PD-L1 >5% объективный ответ опухоли:
 - при монотерапии ниволумабом – 57,5%;
 - при комбинации ниволумаб + ипилимумаб – 72,1%;
 - при монотерапии ипилимумабом – 21,3%;
- 2 при экспрессии в опухоли PD-L1 <5% объективный ответ опухоли:
 - при монотерапии ниволумабом – 41,3%;
 - при комбинации ниволумаб + ипилимумаб – 54,8%;
 - при монотерапии ипилимумабом – 17,8%.

Данное исследование показало преимущество комбинации двух иммуноонкологических препаратов ниволумаб + ипилимумаб в сравнении с монотерапией любым из них, преимущество монотерапии ниволумабом над монотерапией ипилимумабом. Применение комбинации двух лекарств ниволумаб + ипилимумаб сопровождалось большей частотой нежелательных явлений 3–4-й степени (68,7% в группе комбинации по сравнению с 43,5% в группе монотерапии ниволумабом и 55,6% в группе монотерапии ипилимумабом). Комбинация пембролизумаба (другого ингибитора молекулы PD1) и ипилимумаба была изучена в исследовании меньшего масштаба, но также оказалась переносимой и приводила к уменьшению размеров опухоли у 81% пациентов с метастатической меланомой. Из режимов монотерапии наиболее эффективной оказалась режим терапии пембролизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели (время до прогрессирования составила 5,5 месяца при частоте объективных ответов на лечение 33,7%) в сравнении с режимом терапии пембролизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели (4,1 месяца при частоте объективных ответов на лечение 32,9%) или только ипилимумабом в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели (всего не более 4 введений) (2,8 месяца при частоте объективных ответов на лечение 11,9%). Авторы пришли к выводу: следует признать, что именно с появлением ипилимумаба в реальной практике появились больные диссеминированной меланомой, которые живут

более 5 лет, а доля этих больных может достигать 20%. Несмотря на то что частота полных ответов (полный регресс опухоли) на лечение составляет 0,6%, общая выживаемость больных со стабилизацией или частичным ответом на лечение может составлять более 7 лет.

И.В. Бойков и соавт. (2017) изучали роль совмещенной ПЭТ/КТ в контроле лечения рака легкого: применение совмещенной ПЭТ/КТ значительно повышает эффективность оценки комбинированного лечения злокачественных образований легкого.

А.А. Оджарова и соавт. (2017) представили клиническое наблюдение роли совмещенной ПЭТ/КТ в оценке эффективности таргетной терапии при раке щитовидной железы (РЩЖ): результаты динамических ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в оценке эффективности терапии сорафенибом у пациентки с радиоiod-резистентным папиллярным РЩЖ показали, что ПЭТ с 18F-ФДГ могут быть массово применены в процессе оценки эффективности таргетной терапии.

Д.И. Юдин и соавт. (2017) представили данные о системах критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами: критерии эффективности, применяемые при оценке химиотерапевтических препаратов, могут привести к значительным сложностям и ошибкам интерпретации ответа на иммунотерапию. Учитывая это, очень важно выбрать соответствующие критерии оценки. Адаптация критериев RECIST 1.1 в IrRECIST является эволюционным шагом на пути к дальнейшей оптимизации подхода к оценке эффективности лечения у пациентов, получающих иммунотерапию. При правильной оценке эффективности химиотерапевтических препаратов сократится число случаев раннего и необоснованного прекращения лечения пациентов современными эффективными препаратами и смены режимов терапии на менее эффективные и в большинстве случаев более токсичные схемы химиотерапии. В системе оценки IrRECIST постарались сохранить преимущества RECIST 1.1, преодолев ее недостатки, связанные с оценкой эффективности иммунотерапии. Предполагается, что данная система оценки будет наиболее адекватна для исследований иммуноонкологических препаратов и, что принципиально, совместима с наиболее распространенной системой RECIST.

А.В. Тихомирова (2019) представила обзор критериев оценки клинической эффективности противо-

опухолевых лекарственных средств. К «пациентоориентированным» критериям автор относит: 1) общую выживаемость (overall survival) – показатель в качестве первичной конечной точки является «золотым стандартом», демонстрирующим клиническую эффективность противоопухолевой терапии для пациентов. Показатель общей выживаемости определяют как время от момента случайного нахождения опухоли (рандомизации) или начала терапии до момента смерти пациента, независимо от причины; 2) качество жизни пациента (КЖ; англ. Quality of Life – QoL): в клинических исследованиях противоопухолевых лекарственных препаратов особое значение придается показателю КЖ пациентов, оценивающему субъективный ответ на лечение с помощью специальных анкет, которые заполняются в процессе лечения. В последние годы термин «качество жизни» широко используется в мировой медицинской практике. Данный термин был введен после принятия ВОЗ определения здоровья (1948 г.) и оценки статуса больного человека по шкале Карновского (1949 г.). Онкологи и Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) рассматривают показатель QoL в качестве возможного варианта первичной конечной точки в онкологических клинических исследованиях, обладающей двумя преимуществами: сокращением длительности исследования и возможностью оценки клинической эффективности терапии для пациента. К «опухолеориентированным» критериям автор относит: 1) выживаемость без прогрессирования заболевания (ВВП, англ. progression free survival) – данным термином называют период времени от момента случайного нахождения опухоли (рандомизации) до момента рецидива опухоли или смерти по любой причине после получения противоопухолевой терапии; 2) объективный ответ (objective response rate) – методика оценки эффективности цитотоксической терапии солидных опухолей по шкале прогрессирования – критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST (версия RECIST 1.1). Опухоли оцениваются как измеряемые (20 мм или более при стандартном исследовании, 10 мм при использовании спиральной КТ) либо неизмеряемые (меньше размеров, указанных выше). Определяют наибольший диаметр 5 очагов поражения (до 2 в одном органе или до 5 в различных органах). Сумма диаметров опухолей до лечения рассматривается как базовый показатель и сравнивается с таковым после лечения. Таким образом, критерии оценки объективного ответа по шкале RECIST 1.1, на основании которых делается заключение об эффективности терапии, включают в себя следующие

показатели: полный ответ (CR, complete response) – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель; частичный ответ (PR, partial response) – уменьшение измеряемых очагов на 30% или более; стабилизация заболевания (SD, stable disease) – нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование; прогрессирование заболевания (PD, progressive disease) – увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов. Необходимой минимальной продолжительностью лечебного эффекта считают 4 недели, при этом объективный ответ рассчитывается как сумма полного и частичного ответов (CR + PR). Для иммуноонкологических препаратов в 2013 г. появились обновленные критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (iRECIST). Обновление было связано с тем, что раннее увеличение размера опухоли или появление новых очагов классифицируется как прогрессирование заболевания. Однако клинический опыт показал, что полный и частичный ответы или стабилизация заболевания могут быть достигнуты после первоначального увеличения опухоли при применении иммуноонкологических препаратов. Таким образом, правила измерения и оценки результатов аналогичны шкале RECIST 1.1, за исключением некоторых принципиальных отличий: появление новых очагов не является прогрессированием, размеры диаметров новых очагов прибавляются к общей сумме целевых очагов, окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели. Кроме того, при оценке эффективности лечения некоторых форм ЗНО учитывается динамика биохимических и других лабораторных показателей, в частности, онкомаркеров (РЭА – раково-эмбрионального антигена; ПСА – простатспецифического антигена; СА-125 – маркера рака яичников и др.). Объективная оценка противоопухолевого действия позволяет своевременно изменить или прекратить химиотерапию при ее неэффективности; 3) субъективный ответ (subjective response rate) оценивают по изменению статуса, уменьшению или исчезновению симптомов заболевания (в частности, боли) и изменению массы тела. Статус больного (Performance status) оценивают до начала лечения, в процессе лечения и после его окончания по 5-степенной системе ВОЗ (ECOG-WHO, Eastern Cooperative Oncology Group – World Health Organization), представляющей собой модификацию шкалы Карновского. Для характеристики болевого синдрома, аппетита и функции органов рекомендуется следующая шкала: 0 – нет симптомов,

1 – умеренные симптомы, 2 – симптомы средней выраженности, 3 – тяжелые симптомы, 4 – особенно тяжелые симптомы, угрожающие жизни.

В.А. Гомболевский и соавт. (2018) представили Методические рекомендации № 46 ДЗМ «Применение критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1)». Критерии оценки ответа опухолей на лечение RECIST 1.1 предназначены исключительно для оценки солидных новообразований и не применяются для оценки эффективности лечения при следующих заболеваниях: лимфомы (альтернатива – критерии Cheson); опухоли головного мозга (альтернатива – критерии RANO); гепатоцеллюлярный рак (альтернатива – критерии mRECIST); гастроинтестинальные стромальные опухоли (альтернатива – критерии Choi).

Ключевые этапы оценки динамики заболевания по RECIST

- I. Оценка первичного исследования. Включает в себя: поиск измеряемых очагов; выбор целевых и нецелевых образований; измерение целевых образований; определение суммарной опухолевой массы.
- II. Оценка контрольного исследования. Включает в себя: измерение целевых образований; оценку нецелевых образований и поиск новых очагов; расчет ответа опухоли в зависимости от временной точки.
- III. Требования к параметрам сбора данных:
 - 1 Для КТ: толщина среза более 5 мм; использование внутривенного контрастного усиления (трехфазное для оценки очагов в печени); поле обзора должно включать кожу.
 - 2 Для МРТ: рекомендуется выполнение аксиальных T1-ВИ и T2-ВИ, аксиальных T1-ВИ после введения контрастного препарата; толщина среза менее 5 мм; выполнение контрольных исследований на одинаковых аппаратах.
 - 3 Для ПЭТ/КТ: КТ-часть ПЭТ/КТ обычно имеет низкое качество и не должна использоваться для оценки динамики очагов по сравнению с КТ диагностического качества; в случае если КТ-часть имеет высокое качество, выполнена с внутривенным контрастным усилением, допустимо сравнение с осторожностью.
 - 4 Использование рентгенографии грудной клетки, УЗИ не рекомендуется по причине слабой воспроизводимости методов.

IV. Понятие измеряемых образований. Объемное образование более 10 мм с наибольшим диаметром на аксиальной реконструкции КТ или МРТ с толщиной среза менее 5 мм; лимфатические узлы более 15 мм по короткой оси на КТ или МРТ.

V. Понятие неизмеряемых образований. К неизмеряемым следует относить все прочие проявления онкологического процесса, размеры которых невозможно точно измерить: очаги менее 10 мм; лимфатические узлы 10–14 мм по короткой оси; легтотоменингеальные метастазы; асцит, плевральный и перикардальный выпот; лимфогенный канцероматоз; органомегалию.

VI. Целевые очаги. Из общего количества измеряемых очагов отбираются целевые очаги, по которым в дальнейшем количественно оценивается динамика заболевания. Прочие (нецелевые очаги) оцениваются качественно.

Критерии отбора целевых очагов: 1. Не более 5 очагов в организме, не более 2 в одном органе (парные органы считаются одним органом). 2. Рекомендуется измерение наибольших очагов, оценка размеров которых наиболее воспроизводима. Учитывается наибольший диаметр опухолевого очага (аксиальная реконструкция). Учитывается размер лимфатического узла по короткой оси. Продуктом всех измерений является «сумма наибольших размеров». Не следует относить к целевым очагам опухолевые образования, которые подвергались лучевому лечению. Следует включать в измерение кольцо периферического контрастного усиления.

Оценка динамики очагов в каждой временной точке:

- требуется измерять выбранные ранее целевые образования (даже если они не являются наибольшими при контрольном исследовании);
- рекомендуется оценивать все ранее выявленные нецелевые образования;
- поиск новых явных опухолевых образований.

Правила оценки целевых образований:

- измерения наибольшего размера производятся для каждого целевого образования;
- лимфатические узлы измеряются по короткой оси;
- все измерения суммарно складываются в сумму наибольших размеров;
- если очаг слишком мал для измерения, его размер принимается за 5 мм;
- если очаг исчез полностью, его размер считается равным 0.

Слияние или разделение очагов: если целевой очаг разделяется на более мелкие, измеряется сумма наибольших размеров всех мелких очагов; если целевые очаги сливаются в один, измеряется наибольший размер сливного очага.

VII. Оценка целевых образований по RECIST 1.1.:

- 1 *Полный ответ*: исчезновение всех экстранодальных целевых образований; все патологические лимфатические узлы должны уменьшиться до менее 10 мм по короткой оси в абсолютном значении.
- 2 *Частичный ответ*: уменьшение суммы наибольших размеров очагов более чем на 30%; для сравнения берется первичное исследование.
- 3 *Прогрессирование заболевания*: увеличение суммы наибольших размеров не менее чем на 20% по сравнению с временной точкой, имеющей наименьшую сумму наибольших размеров (надир); также сумма наибольших размеров должна демонстрировать абсолютное увеличение размеров не менее чем на 5 мм; достоверное появление нового опухолевого очага.
- 4 *Стабильный процесс* – все прочие случаи.

VIII. Оценка нецелевых образований.

- 1 *Полный ответ*: исчезновение всех экстранодальных нецелевых очагов; все лимфатические очаги должны быть нормальных размеров (10 мм по короткой оси в абсолютном значении); нормализация уровня опухолевых маркеров.
- 2 *Прогрессирование заболевания* – бесспорное прогрессирование нецелевых очагов.

IX. Критерии оценки новых опухолевых очагов:

- находка нового опухолевого очага должна быть бесспорной; очаг ни при каких условиях не может иметь иной генез;
- очаг может не соответствовать критериям «измеряемого»;
- если появление нового очага является сомнительным, следует продолжить его контроль до следующей временной точки. При подтверждении данных о новом опухолевом очаге датой прогрессирования заболевания считается первое исследование, выявившее новый очаг;
- опухолевые очаги, обнаруженные в анатомических локализациях, не вошедших в зону исследования при первом сканировании, считаются новыми. Вновь появившийся целевой опухолевый очаг должен быть измерен и добавлен к сумме наибольших размеров. При выставлении «стабильного процесса» при предыдущей

временной точке вновь появившийся целевой опухолевый очаг соответствует прогрессирующему заболеванию.

Рекомендации по использованию ПЭТ/КТ с ФДГ при оценке новых очагов: 1. Очаг считается «ФДГ-положительным» в случае, если гиперфиксация РФП в нем более чем в 2 раза превышает окружающую ткань. 2. Случай, когда очаг ФДГ-положителен при настоящем исследовании и ФДГ-негативен при предыдущем, считается прогрессированием заболевания (равнозначно появлению нового опухолевого очага). 3. Если ПЭТ/КТ с ФДГ выполнена для контроля заболевания впервые, то ФДГ-положительные очаги при наличии соответствующих очагов на предыдущем КТ не соответствуют прогрессированию заболевания.

X. Особые типы объемных образований: 1. Костные очаги. Остеосцинтиграфия, как и ПЭТ/КТ, может быть использована для оценки появления/исчезновения очагов, но не для оценки их размеров; измеряемым является только мягкотканый компонент остеолитического очага; остеобластические очаги являются неизмеряемыми образованиями. 2. Кистозные очаги. Использование кистозных очагов в качестве измеряемых объемных образований не рекомендуется.

А.В. Новик (2018) в работе «Принципы современной иммунотерапии» указывал, что необходимость оценки ответа на терапию происходит из ограниченной эффективности всех существующих методов лекарственного лечения злокачественных опухолей. При неэффективности терапии логично изменение лечебной тактики. Трудность оценки результатов лечения больных с отсутствием либо полного регресса, либо бурного прогрессирования процесса, а также потребность в сравнении результатов исследований различных противоопухолевых препаратов привели к идее разработки унифицированной системы оценки эффекта. Дальнейшие исследования и адаптация системы RECIST к иммунотерапевтическим подходам привели к независимому созданию нескольких новых систем оценки, в т.ч. IRECIST (Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Т.А. Агабабян и соавт. (2019) сообщили о возможностях и ограничениях КТ-оценки неоадьювантной химиолучевой терапии рака желудка: в руках клиницистов-онкологов недостаточно методов для объективной оценки «поведения» опухоли под влиянием неоадьювантной терапии. Но на сегодняш-

ний день наиболее точным и полезным является КТ. КТ-исследование в динамике значительно расширяет возможности оценки эффектов неoadъювантной химиолучевой терапии рака желудка. Совокупность клинических и инструментальных методов, дополненная КТ, позволяет подойти к объективной количественной оценке регрессии опухоли. Точное измерение опухоли дало нам возможность оценить эффективность лечения по критериям RECIST 1.1.

А.Д. Каприн и Н.И. Рожкова (2018) указали, что для мониторинга опухолевого процесса и эффективности лечения в настоящее время также используется **анализ уровня антигенных онкомаркеров** в периферической крови методами иммуноферментного или радиоиммунного анализа. Для антигенных маркеров в случае рака молочной железы применяется, как правило, следующий алгоритм:

- 1) до начала исследования измеряют уровни маркеров СА15-3, КЭА (СЭА, РЭА), ТРА (ТПА), СА72-4, СА27-29 (Truquant BR), наиболее часто изменяющихся при раке молочной железы, и определяют спектр измененных маркеров;
- 2) через 2–3 недели после операции определяют повторно уровень тех маркеров, которые были изменены; если хотя бы один из них повышен, это может являться показателем нерадикальности лечения;
- 3) исследуют уровень маркеров каждые 4–6 месяцев; повышение уровня свидетельствует о наступлении рецидива (за 3–6 месяцев до начала клинических проявлений);
- 4) определяют уровень маркеров на фоне проводимого лечения (химио- или лучевого), что является маркером эффективности терапии.

Д.Я. Иозефи и соавт. (2018; 2019) изучали возможности МРТ в оценке ответа опухолевой ткани на химиолучевое лечение при раке прямой кишки и анального канала: проведены анализ значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в оценке лечебного ответа опухоли при раке прямой кишки и анального канала и определение возможности его использования как фактора оценки изменений в опухоли после химиолучевого этапа лечения. Изучалась реакция опухоли на химиолучевое лечение по RECIST 1.1 через 4–6 недель после завершения лучевой терапии. Полный ответ не отмечен. Частичный ответ (уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%) отмечался у пациентов с аденокарциномами

ампулы прямой кишки в 90% случаев и у 80% пациентов с поражением анального канала. Стабилизация заболевания отмечена у 6% пациентов при опухоли ампулы прямой кишки и у одного пациента с вовлечением анального канала и тканей перианальной области. Прогрессирование заболевания (увеличение на 20% суммы диаметров основных очагов, появление новых очагов) отмечено у одного больного (3%) при опухоли ампулярного отдела и у одного больного (6%) раком анального канала. Оценка значений измеряемого коэффициента диффузии в сочетании с RECIST 1.1 информативна и позволяет оценить клинический эффект проводимого лечения до выполнения хирургического лечения. Динамика наблюдаемого процесса и МРТ-оценка лечебного патоморфоза может служить аргументом для принятия решения о хирургической тактике, завершении или продолжении курсов химиотерапевтического лечения.

А.О. Хоров и Н.И. Грек (2019) изучали ответы опухоли на неoadъювантную химиотерапию при раке молочной железы с помощью клинических и патоморфологических критериев. Авторы оценивали иммуногистохимический статус опухолей, а также ответ на неoadъювантную химиотерапию с использованием критериев RECIST 1.1 и патоморфологической классификации Лавниковой–Miller–Payne. Полная клиническая регрессия опухоли наблюдалась в 31,6% случаев, а полный патоморфологический регресс – в 15,8%. Изменение иммунофенотипа опухоли после неoadъювантной химиотерапии происходило разнонаправленно. Авторы сделали выводы: патоморфологическое изучение остаточной опухоли – важная составляющая в первичной оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии; снижение показателя Ki-67 указывает на позитивный ответ опухоли на неoadъювантную химиотерапию.

А.А. Трякин и соавт. (2020–2022) в разделе «2.5. Оценка эффективности лечения» Практических рекомендаций по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) указали: «Плановая оценка эффективности химиотерапии выполняется каждые 6–12 недель (в зависимости от вида опухоли и задач терапии), эндокринной и иммунотерапии – каждые 8–16 недель, внеплановая оценка проводится по показаниям, в частности при подозрении на прогрессирование болезни. Интервал в оценке эффективности лечения при проведении адъ-

ювантной терапии раннего рака молочной железы может достигать 6 месяцев в связи с низким риском развития рецидива. Ориентиром для оценки эффекта лечения могут служить международные критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию RECIST (последняя версия 1.1. от 2016 г.), разработанные исходно для клинических исследований и основанные на определении размера опухоли методами лучевой диагностики (КТ, МРТ). На практике для оценки эффективности лечения допустимо применение методов ультразвуковой диагностики, планарной рентгенографии, эндоскопии и объективного физикального обследования. Для получения достоверных данных о динамике процесса необходимо использовать один и тот же диагностический метод, выбранный до начала терапии и позволяющий качественно визуализировать опухолевые очаги, с подробным описанием выявленных изменений в процессе лечения.

2.5.1. Критерии RECIST 1.1. Современными критериями ответа опухоли на терапию являются критерии RECIST 1.1 от 2009 г. Основу оценки составляет определение размера опухоли с помощью методов лучевой диагностики (рентгенографии, КТ, МРТ) в соответствии с «Методическими рекомендациями по применению критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1) ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (2018 г.)».

Д.И. Юдин и соавт. (2019) представили обзор феномена псевдопрогрессирования опухоли на фоне иммунотерапии. Авторы признают, что в настоящее время наблюдается значительный рост интереса к иммунотерапии, что связано с эффективностью, прежде всего, ингибиторов контрольных точек (анти-CTLA4, анти-PD1/анти-PD-L1 препаратов). Данные препараты применяются при лечении меланомы, рака легкого, рака почки, гепатоцеллюлярного рака; перечень нозологий в показаниях к применению постоянно расширяется. Иммунные контрольные точки являются частью естественного механизма торможения избыточного иммунного ответа. В здоровом организме этот механизм предотвращает развитие аутоиммунных реакций, а при развитии злокачественной опухоли блокирует противоопухолевую активность лимфоцитов, что позволяет опухоли ускользать из-под надзора иммунной системы. Таким образом, из-за косвенного, непрямого воздействия препаратов на опухолевую ткань требуется время для реализации ответа. Вместе с тем приме-

нение данной группы лекарственных средств может сопровождаться ложным увеличением размеров опухолевого очага за счет лимфоидной инфильтрации, которая со временем самостоятельно разрешается на фоне продолжения иммунотерапии. Данный феномен получил название «псевдопрогрессирование» и вызывает огромный интерес у клиницистов. По представленным авторами данным, феномен псевдопрогрессирования не является очень частым – 0,6–5% при НМРЛ и до 8,9% при меланоме, а также встречается редко при почечно-клеточном раке и раке яичника при иммунотерапии ниволумабом, ипилимумабом и пембролизумабом, для оценки эффективности которых используется система оценки IRECIST. Принципиальным моментом для принятия решения является рекомендация по продолжению иммунотерапии на фоне псевдопрогрессирования до повторного рентгенологического подтверждения факта истинного прогрессирования. Также критически важными оказываются субъективная клиническая оценка врачом вероятной пользы от продолжения иммунотерапии и отсутствие значимого ухудшения общего состояния пациента.

F.S. Hodi и соавт. (2018) сообщили об оценке ответа солидных опухолей на иммунотерапию (imRECIST). Авторами была проанализирована система оценки imRECIST (immune-modified RECIST), разработанная с учетом механизма действия иммунотерапевтических препаратов и особенностей ответа на них ЗНО, и данные клинических исследований по изучению атезолизумаба у больных НМРЛ, метастатической уротелиальной карциномой, почечно-клеточным раком и меланомой. Различия в системах оценки касались возможности достижения максимального ответа после прогрессирования заболевания и изменения представления о прогрессировании заболевания (оценка новых очагов и нетаргетных очагов). При расчете ВВП в случае, когда при повторной последовательной оценке прогрессирование не подтверждалось, первичное его выявление не учитывалось. Отдельно рассчитывалась общая выживаемость больных, у которых показатель ВВП, оцененный с помощью imRECIST и RECIST 1.1, был разным. В сравнении с RECIST 1.1, при оценке по системе imRECIST частота максимального ответа была на 1–2% выше, частота контроля заболевания на 8–13% больше, а медиана ВВП была на 0,5–1,5 месяца длиннее. Удлинение ВВП увеличивало или оставляло без изменений общую выживаемость. При оценке прогрессирования

заболевания оказалось, что у пациентов, у которых появились новые очаги, но остались без изменения таргетные очаги, общая выживаемость была сопоставима или меньше этого показателя у больных, имеющих прогрессирование заболевания за счет таргетных очагов, оцененных по RECIST 1.1. У больных редко возникало увеличение таргетных очагов с последующим их уменьшением, но общая выживаемость таких пациентов была выше, чем больных, у кого подобной реверсии таргетных очагов не было. Оценка ВВП, а также критериев ответа и прогрессирования позволила предположить, что допущение реверсии таргетных очагов после прогрессирования заболевания (imRECIST) поможет идентифицировать больных, имеющих выигрыш в общей выживаемости. Напротив, прогрессирование заболевания за счет изолированного появления новых очагов не связано с увеличением общей выживаемости.

Ж.Ж. Жолдыбай и соавт. (2021) представили обзор литературы по проблеме радиологической оценки опухолевого ответа на химиотерапию: в онкологической практике большое значение имеет правильная оценка опухолевого ответа на лечение. В настоящее время, благодаря развитию методов противоопухолевого лечения, число выживших после рака постоянно увеличивается. Определение изменений опухолевого роста является важной характеристикой клинической оценки терапии рака – как уменьшение размеров опухоли (объективный ответ), так и прогрессирование заболевания являются полезными конечными точками клинических исследований. В 2009 г. критерии RECIST 1.0 были пересмотрены и дополнены новыми данными RECIST 1.1. Авторы считают, что ПЭТ/КТ признан точным методом визуализации для ответа на лечение рака: если положительный результат ПЭТ при последующем наблюдении соответствует новому очаговому поражению на КТ, это прогрессирование заболевания; если положительный результат ПЭТ при последующем наблюдении не подтверждается как новый очаг на КТ, необходимы дополнительные последующие КТ-обследования, чтобы определить, действительно ли происходит прогрессирование (если да, то это прогрессирование заболевания будет датой первоначального ПЭТ-сканирования); если положительный результат ПЭТ при последующем наблюдении соответствует предварительно существующему участку заболевания на КТ, который не прогрессирует на основе анатомических изображений, это не прогрес-

сирование заболевания. ПЭТ/КТ имеет потенциал в качестве инструмента оценки для описания биологического поведения опухоли и отражения прогрессирования заболевания, локализации и реакции на лечение. Этот метод может предоставить полезную информацию для рассмотрения прогноза и последующей терапии. МРТ решает вопрос о некрозе и кровоизлиянии в опухоль mRECIST 1.1. На T1-ВИ без контрастирования – гиперинтенсивный сигнал с гипоинтенсивным ободком вокруг. На T1-ВИ с контрастированием – гипоинтенсивный сигнал. До начала лечения метастазы печени являются изоденсными или слабо гиперденсными, не визуализируются на сканах. Антиангиогенез-химиотаргетная терапия приводит к снижению плотности метастазов, и они становятся видными на КТ-сканах после лечения. Важно помнить, что положительный ответ на химиотаргетное лечение для метастазов печени проявляется увеличением размера опухоли, снижением плотности метастатического очага. Причина – снижение васкуляризации опухоли вследствие терапии. Увеличение плотности метастатического очага через 4–6 недель после начала лечения появляется из-за наличия кровоизлияния в опухоль – режим T1-ВИ МРТ с контрастированием или ПЭТ/КТ помогут установить истинную причину. RECIST рекомендуется для оценки ответа опухоли на лечение при НМРЛ.

Недостатки RECIST для НМРЛ:

- оценка ответа опухоли на лечение основывается только на измерении размера опухоли – КТ имеет ограничения в дифференциации некротической опухолевой ткани, фиброза и остаточной опухолевой ткани;
- объективный ответ опухоли на химиотерапию в платиновом режиме находится в диапазоне всего 20–40% для распространенных форм НМРЛ, отмечается относительно медленная регрессия опухоли, измеренной на изображениях КТ, – так может пройти несколько курсов химиотерапии без явного клинического эффекта. Хотя известно, что раннее прогнозирование ответа опухоли имеет особое значение для пациентов с распространенными формами НМРЛ;
- известно, что таргетная терапия в большинстве случаев обладает скорее цитостатическим, чем циторедуктивным воздействием, – в этом случае даже успешно подобранный таргетный препарат фактически не уменьшит размер опухоли – необходимы другие технологии обработки изображений – ПЭТ/КТ, перфузионная КТ (морфологическая

оценка, цветное картирование скорости кровотока, объем кровотока, пиковое время накопления контраста). Авторы сделали вывод: знание современных критериев оценки лечения солидных опухолей поможет лучевым диагностам правильно интерпретировать результаты исследований.

Е.В. Яременко (2019) указывает на необходимость использования системы оценки ответа ЗНО RECIST 1.1 на терапию и позволяет прогнозировать лучшую выживаемость.

А.В. Новик и соавт. (2019) изучали результаты использования систем оценки эффективности RECIST 1.1 и irRc для оценки ответа опухоли на иммунотерапию ипилимумабом у пациентов с диссеминированной меланомой кожи: авторы считают, что оценка клинического эффекта по любой из систем является удовлетворительным маркером общей выживаемости при использовании ипилимумаба.

В.С. Блинов и соавт. (2020) предоставили результаты изучения критериев ответов метастазов рака почки на таргетную и иммунотерапию. В настоящее время в России для лечения почечно-клеточного рака зарегистрированы следующие таргетные препараты: тирозинкиназные ингибиторы – сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб; моноклональное антитело бевацизумаб (в комбинации с интерфероном- α); ингибиторы mTOR – темсиролимус и эверолимус; иммунопрепараты – интерферон- α , интерлейкин-2; таргетные препараты действуют на неоангиогенез путем ингибирования рецепторов тироксинкиназы, чем вызывают некроз и кистозную дегенерацию опухоли без существенного изменения ее размеров. В настоящий момент основными критериями оценки ответа опухоли на химиотерапию являются критерии RECIST 1.1. Главным принципом оценки прогрессирования либо стабилизации опухоли по этим критериям служат изменения линейных измерений. Антиангиогенная терапия имеет цитостатический, а не цитотоксический механизм действия: стабилизация опухоли имеет место в большинстве случаев, а уменьшение размеров часто менее выражено и происходит поздно, следовательно, критерии RECIST 1.1 имеют тенденцию недооценивать ответ. Некоторые опухоли могут даже демонстрировать раннее увеличение размера из-за некроза. Однако точная оценка ответа на терапию имеет решающее значение для принятия клинических решений отно-

сительно продолжения лечения и изменения линии препаратов. Особенно важно в ранние сроки выявить признаки прогрессирования заболевания для принятия решения о смене терапии. В результате по критериям RECIST 1.1 было зафиксировано: 1) 9,4% метастазов с прогрессированием (размеры метастазов с прогрессированием увеличились в среднем на 97,3%); 2) 4% метастазов с частичным ответом (размеры метастазов с частичным ответом уменьшились в среднем на 38,1%, увеличения размеров зафиксировано не было); 3) метастазов с полным ответом по всем критериям выявлено не было; 4) определено 78,2% метастазов со стабилизацией (размеры метастазов со стабилизацией увеличились не более чем на 19% и уменьшились не более чем на 28%). Ответ метастазов почечно-клеточного рака на иммунотерапию по системе, RECIST 1.1: прогрессирование – 12,5%; частичный ответ – 6,2%; стабилизация – 81,3%; полный ответ – 0%. Ответ метастазов почечно-клеточного рака на таргетную терапию по системе RECIST 1.1: прогрессирование – 6,2%; частичный ответ – 18,8%; стабилизация – 75%; полный ответ – 0%. Критерии RECIST 1.1 не учитывают изменение плотности опухолевых очагов и патоморфоз опухоли в виде изменения степени васкуляризации и некроза, являющегося основой морфологических изменений, происходящих при первичном раке почки и его метастазах на фоне таргетной терапии. Время без прогрессирования у пациентов, получавших иммунотерапию, было ниже, чем у больных, получавших таргетную терапию.

К.В. Меньшиков и соавт. (2020) сообщили о возможности и важности оценки эффективности проводимой терапии сорафенибом и регорафенибом метастатического гепатоцеллюлярного рака по критериям RECIST 1.1 методами ПЭТ/КТ и КТ с болюсным контрастированием.

Продолжение в следующем номере.

Список использованной литературы имеется в редакции и может быть запрошен у авторов.