

Руководство для врачей

СОВРЕМЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ОЦЕНКА ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Под редакцией
члена-корреспондента РАН
В.М. Моисеенко



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2023

СОДЕРЖАНИЕ

Участники издания	4
Список сокращений и условных обозначений	6
Введение. Зачем нужна оценка эффекта при проведении лекарственной терапии? (В.М. Моисеенко)	9
1. Основные классы современных лекарственных препаратов, особенности механизмов противоопухолевого действия и реализации эффекта (Н.М. Волков)	11
2. Цитостатическая терапия и различные системы оценки объективного ответа (В.В. Чернобриццева, И.В. Степанов)	18
3. Таргетная терапия и альтернативные методики оценки противоопухолевого эффекта (Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко)	29
4. Особенности действия препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия и новейшие критерии оценки (Е.В. Артемьева)	43
5. Изменение концентрации серологических опухолевых маркеров и циркулирующей опухолевой ДНК как критерий оценки эффективности терапии (А.С. Жабина)	57
6. Оценка эффекта неoadъювантной химиотерапии — полный и выраженный патоморфологический регресс (К.В. Шелехова, И.В. Налькина)	67
Список литературы	85

2. Цитостатическая терапия и различные системы оценки объективного ответа

Визуализация играет важную роль в объективной оценке реакции опухоли на противораковое лечение, ведь решение о продлении или прекращении лечения в основном как раз и принимается на основании результатов проведенных исследований. Точность интерпретации выявленных особенностей конкретной болезни — крайне важный фактор, ведь во время обследований могут выявляться и другие заболевания, пороки развития, анатомические особенности, которые могут как иметь значение сами по себе, так и изменять клиническую картину (например, могут ложно приниматься за опухолевое поражение). Именно поэтому адекватное сравнение, учет важных изменений в картине имеют решающее значение для выбора правильного направления лечения.

Большинство методов, используемых для оценки эффекта проведенного лечения, основаны на измерении размеров поражения. При этом не учитываются иные признаки поражения органов и лимфатических узлов, такие как форма очага/лимфатического узла, количество узлов, патологическое накопление ими контрастного препарата, наличие некроза в структуре, метаболическая активность и т.д.

Для большинства критериев оценки общим является ряд технических параметров, необходимых для сравнения исследований в динамике.

Одна модальность. Причина довольно проста — воспроизведение **узлов**. Невозможно с достоверной точностью визуализировать, объективно измерить и сравнить размеры маркерного очага на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и, скажем, магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Один аппарат. Исследования должны быть выполнены на одном и том же аппарате. Известно, что каждый производитель вкладывает в свои технические средства разные алгоритмы съемки и последующей обработки (разница в толщине срезов, уровень шума, артефакты).

Протокол сканирования. При оценке протоколов с различными параметрами исследователь может столкнуться с рядом сложностей, например, такими как невозможность визуализировать очаг, находящийся «между срезами реконструкции». Именно поэтому в ряде критериев оценки регламентируется, что толщина среза не более 5 мм.

Внутривенное болюсное контрастирование (в том числе одинаковая скорость введения, объем и тип контрастного препарата). При сравнении исследований зачастую можно столкнуться с различными трудностями, связанными с контрастированием сосудов, ведь при отличающемся от предыдущего или неудовлетворительном контрастировании исследователь имеет шансы попросту не дифференцировать истинные размеры узла, что ставит под сомнение объективность оценки проводимой терапии.

Положение пациента. При изменении положения исследуемого органа возможно «ложное» изменение размеров за счет ротации или смещения исследуемого очага или узла (основные системы оценки используют только аксиальную плоскость визуализации), что может оказаться критичным при оценке динамики заболевания.

Один врач. Оценкой динамики исследований должен заниматься один и тот же врач, поскольку каждый врач всегда по-своему измеряет очаги в рамках единого стандарта и, соответственно, только он сам сможет максимально достоверно оценивать исследования.

Зачастую не удастся следовать всем вышеуказанным рекомендациям, но все же можно пренебречь лишь некоторыми из них. Так, в случае поломки томографа, на котором выполнялось базовое исследование, рентгенологу не рекомендуется смена томографа, однако она и не запрещена — важно лишь, чтобы параметры съемки соответствовали предыдущим исследованиям. Или же врач, ведущий исследование, не может по каким-либо причинам провести его в динамике — в таком случае не возбраняется смена врача. Остальные критерии строго обязательны к исполнению.

Стандартизированные критерии оценки

Необходимость формирования универсальных критериев для оценки результатов лечения связана с рядом факторов: прежде всего разные врачи-рентгенологи могут неодинаково трактовать и оценивать результаты исследования; кроме того, в мире постоянно ведутся исследования новых препаратов, которые меняют подходы к лечению и требуют сравнения с более ранними вариантами.

В 1979 г. ВОЗ предложила стандартизированные критерии для сообщения и оценки результатов применения новых методов системного

лечения рака, называемые критериями ВОЗ. На данный момент они уже не используются, поэтому их подробный разбор опустим. Однако впоследствии различными организациями по исследованию рака из Европы, США и Канады с целью унификации критериев ВОЗ были разработаны критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST).

RECIST, пересмотренные в 2009 г., стали основными принятыми критериями оценки ответа на проводимую терапию.

Критерии RECIST

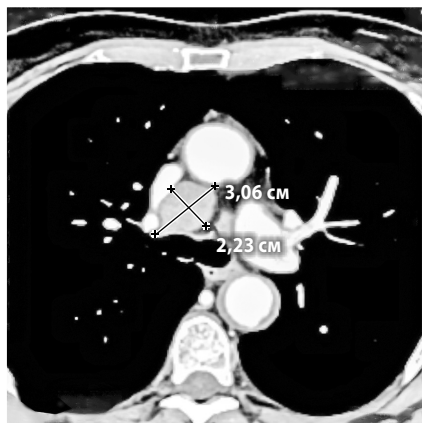
Критерии оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST) — это набор стандартизированных критериев, используемых для оценки уменьшения размеров опухоли в ответ на проводимую терапию. Впервые были предложены в 2000 г. и дополнены в 2009 г. (RECIST 1.1). Данные критерии используются при компьютерной томографии (КТ) и МРТ и в некоторых случаях при традиционной рентгенографии. Разработанный подход является наиболее стандартизированным и наиболее удобным практическим методом для оценки ответа и прогрессирования при лечении солидных опухолей.

Эта система оценки разделяет опухолевые очаги (маркерные очаги и лимфатические узлы) на измеряемые и неизмеряемые, маркерные и немаркерные.

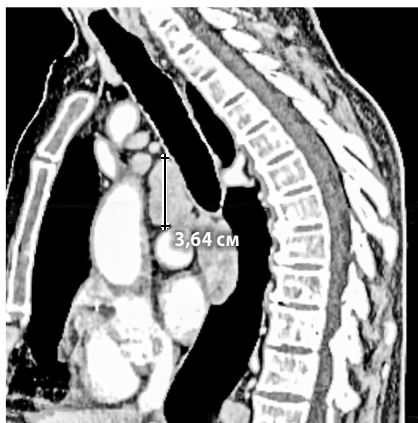
Из измеряемых очагов отбираются маркерные (которые будут использоваться для контроля в процессе лечения пациента). Очаг, отобранный в качестве маркерного, всегда остается маркерным, даже если его размеры уменьшаются до предела погрешности измерений для данного метода. Именно измерение величины выбранных маркерных очагов является основным инструментом оценки, так как это лучший биомаркер течения заболевания, позволяющий судить о прогрессировании/стабилизации/регрессии опухоли.

В отличие от ранее принятых критериев ВОЗ, где оценка маркерных узлов производилась в трех плоскостях (рис. 1), в системе RECIST оценка опухолевой ткани одномерная, то есть измерения осуществляются только в аксиальных срезах (рис. 2).

В системе RECIST не учитывается функциональная оценка [позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), скintiграфия, МР-перфузия] по причине отсутствия стандартизации и доступности этих диагностических методов, однако вышеуказанные методы разрешено использовать в качестве дополнительных методов диагностики.

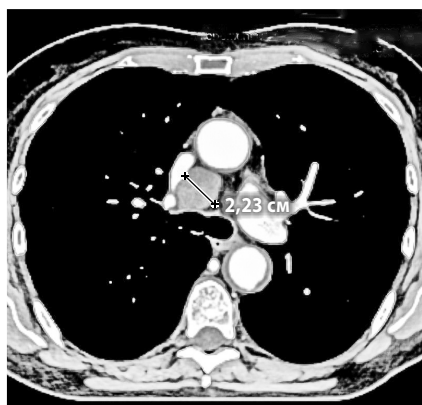


а

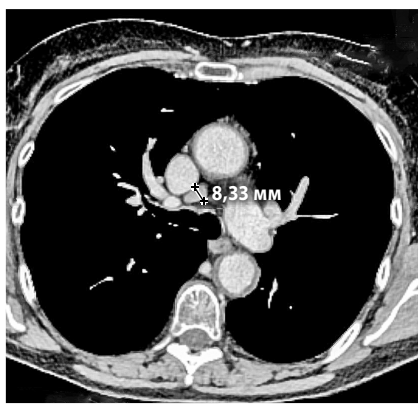


б

Рис. 1. Пример измерения лимфатического узла по системе ВОЗ в трех плоскостях (а, б)



а



б

Рис. 2. Пример измерения лимфатического узла в системе RECIST/RECIST 1.1: в аксиальной проекции, уменьшение размеров в динамике (а, б)

В системе RECIST количество маркерных очагов доходит до пяти на орган, до десяти немаркерных на весь организм. В доработанной системе RECIST 1.1 количество маркерных и немаркерных очагов еще более ограничено: пять маркерных очагов на организм (максимум два на орган), до десяти немаркерных на организм (до пяти на орган).

В отличие от солидных узлов, оцениваемых в рамках критериев RECIST 1.1 только по длинной оси, лимфатические узлы, наоборот, оцениваются только по короткой оси. Если критерием маркерного очага для солидного узла является 10 мм по короткой оси, то лимфатический узел может быть маркерным только в случае, если его короткая ось ≥ 15 мм; в немаркерных: ≥ 10 мм до < 15 мм. Лимфатические узлы менее 10 мм считаются неизмененными. Измеримыми (а тем более — маркерными) считаются наиболее крупные, изолированные, легко топируемые, легко воспроизводимые очаги и лимфатические узлы.

Как уже было отмечено, в рамках данного подхода определены и некоторые принципиальные правила визуализации. Должна соблюдаться одна модальность. Лимфатические узлы оценивают только в мягкотканном окне, очаги в легких — в легочном окне, как правило, без жесткой привязки к фазе контрастирования со стандартной трактовкой «на лучшей фазе визуализации», но в одной и той же фазе контрастирования. Объемные изменения не используют по причине того, что измерение объема присутствует не во всех программных продуктах, а полуавтоматические инструменты зачастую неточны и зависят от множества факторов сканирования. Ручное же вычисление объема требует много времени, к тому же оно очень субъективно в оценке.

Оценка в системе RECIST 1.1

Итак, оценка очагов производится по длинной оси, а лимфатических узлов — по короткой оси. Однако зачастую встречаются случаи, когда взятый за маркерный очаг/лимфатический узел в динамике сливается в единый конгломерат с другими окружающими очагами/лимфатическими узлами, или же наоборот, взятый за маркерный очаг конгломерат распадается на несколько отдельно лежащих. В таких случаях предусмотрены изменения методов оценки: в случае слияния выбирается короткая ось сформировавшегося конгломерата и сравнивается с предыдущими значениями лимфатического узла, а в случае распада конгломерата создается сумма коротких осей лимфатических узлов, ранее входивших в единый конгломерат, и также сравнивается с предыдущими значениями.

По итогу произведенных измерений первого исследования создается сумма показаний маркерных очагов, которая впоследствии будет считаться отправной точкой (Baseline).

В дальнейшем сумма результатов при сохраненном тренде будет сравниваться именно с Baseline, а разница отражается в процентном соотношении.

Допустим, что несколько исследований подряд имели явную положительную динамику по сравнению с Baseline, однако в последнем

исследовании отмечается значительное увеличение маркерных очагов. В подобном случае нарушения тренда позднейшие результаты необходимо сравнивать с надиром. Надир — это точка наименьшего значения измерений.

В рамках описываемых критериев ответ на терапию подразделяется на критерии ответа для маркерных и немаркерных очагов.

Критерии ответа для маркерных очагов:

- частичный ответ (partial response, PR) — уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%;
- полный ответ (complete response, CR) — исчезновение всех очагов; любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм;
- прогрессирование заболевания (progressive disease, PD) — увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов (>5 мм);
- стабилизация заболевания (stable disease, SD) — все остальное.

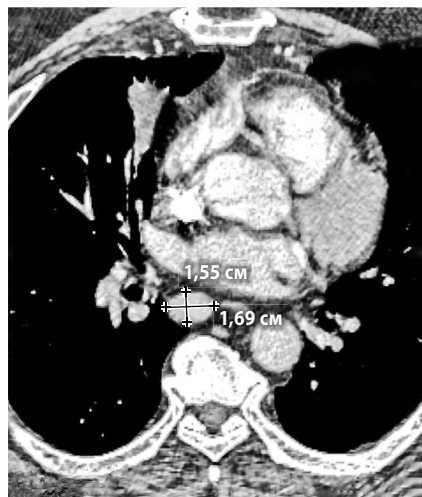
Критерии ответа для немаркерных очагов:

- частичный ответ/стабилизация (partial response, PR/Stable Disease, SD) — сохраняется хотя бы один (или более) немаркерный очаг;
- полный ответ (complete response, CR) — исчезновение всех немаркерных очагов;
- прогрессирование заболевания (progressive disease, PD) — очевидное увеличение немаркерных очагов, появление новых очагов.

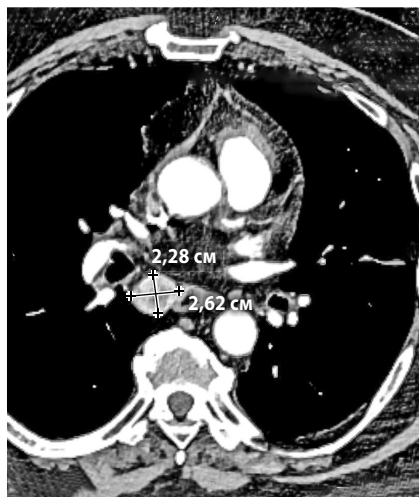
Пример оценки. Маркерный лимфатический узел на Baseline имеет короткую ось 15 мм (рис. 3). На следующем исследовании через 2 мес короткая ось уже 23 мм, то есть произошло увеличение на 53,33%, что, безусловно, означает прогрессирование.

Система RECIST достаточно универсальна и объективна, однако имеет ощутимые минусы.

- **Отсутствие учета васкуляризации узла.** Зачастую в динамике можно отметить явное снижение интенсивности патологического накопления контрастного препарата пораженным лимфатическим узлом или целевым очагом.
- **Отсутствие учета некроза в структуре узла.** Иногда после проведенного лечения в маркерном узле отмечается появление жидкостного компонента, что приводит к увеличению размеров всего узла. В дальнейшем это будет трактоваться как прогрессирование.
- **Не учитывается функциональная информация.** Маркерный узел может значительно изменить свой метаболизм, что при неизменных размерах в системе RECIST будет трактоваться как стабилизация.



а



б

Рис. 3. Пример маркерного лимфатического узла, оценка в динамике (а, б)

Таким образом, система RECIST 1.1 достаточно удобна, универсальна и практически объективна, хоть и имеет очевидные недостатки. Однако ее достоинства по-прежнему определяют ее актуальность, и она активно используется для оценки проводимой терапии.

Критерии Cheson

В 1999 г. международная рабочая группа, состоявшая из клиницистов, рентгенологов и патологоанатомов, считавшихся экспертами в оценке и ведении пациентов с неходжкинской лимфомой, опубликовала рекомендации по оценке ответа на лечение и параметров клинической эффективности при этом заболевании. Эти критерии имели ограничения, в частности высокую вариабельность, отсутствие учета ПЭТ, иммуногистохимии (ИГХ) и проточной цитометрии, а также в них не учитывались неузловые проявления заболевания. Именно поэтому в 2007 г. были определены новые критерии (IWG 2007), которые применялись к неходжкинской лимфоме (а также к болезни Ходжкина).

В отличие от системы RECIST 1.1, критерии Cheson подразумевают оценку не только размеров, но и метаболической активности — степени накопления радиофармпрепарата при позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ).

Первоначальная оценка — стадирование болезни, включает:

- клиническое обследование;
- биопсию костного мозга;
- МСКТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и полости малого таза;
- ПЭТ-КТ для лимфом, которые часто являются гиперметаболическими (например, таковы диффузная крупноклеточная неходжкинская лимфома или болезнь Ходжкина) — рис. 4 (см. цв. вклейку).

Выбор маркерных очагов практически ничем не отличается от системы RECIST 1.1, а именно: лимфатические узлы в аксиальном максимальном диаметре более 15 мм, минимальном диаметре более 10 мм (рис. 5, см. цв. вклейку), экстранодальные очаги — в аксиальном максимальном диаметре более 10 мм, включая узлы в легких. Однако отличия заключаются в том, что таргетные очаги оцениваются уже *по сумме произведений перпендикулярных аксиальных максимальных и минимальных диаметров* шести таргетных лимфатических узлов и экстранодального поражения, измеряемых до и после лечения.

Оценка осуществляется при помощи сложной комбинации результатов визуализации (КТ и ПЭТ), клинического обследования и биопсии костного мозга. Согласно данной системе критериев, полный ответ (CR) подразумевает, что повторная биопсия костного мозга должна быть отрицательной (а если это сомнительно, то отрицательная при ИГХ); все пораженные лимфатические узлы с наибольшим диаметром ≤ 15 мм или по короткой оси ≤ 10 мм. При полном ответе также бывает исчезновение всех неузловых поражений-мишеней или в случае гиперметаболического заболевания на исходном ПЭТ-сканировании отрицательное ПЭТ-сканирование независимо от появления поражений на КТ. Частичный ответ (PR) означает 50% суммы взаимоперпендикулярных диаметров маркерных узлов или в случае гиперметаболических поражений на исходном ПЭТ-сканировании — сохранение, по крайней мере, одного ПЭТ-положительного участка без прогрессирования других поражений на КТ. Прогрессирование заболевания (PD) или рецидив регистрируют, когда биопсия костного мозга показывает рецидив инфильтрации костного мозга; обнаруживают новые поражения с наибольшим диаметром > 15 мм или $\geq 50\%$ суммы диаметров, по крайней мере, одного узлового поражения. За эталон в данном случае принимают наименьшую сумму, измеренную во время наблюдения (надир): если это лимфатический узел с предыдущим диаметром по короткой оси < 10 мм, он должен достигать размера $\geq 15 \times 15$ мм или ≥ 15 мм по наибольшему диаметру; или $\geq 50\%$ наибольшего диаметра узла, который ранее имел по короткой оси диаметр ≥ 10 мм. В случае гиперметаболизма на исходном ПЭТ-сканировании новообразования, обнаруженные с помощью КТ, также

должны быть гиперметаболическими. И наоборот, любое новое поражение, обнаруженное при ПЭТ, должно быть подтверждено КТ.

Критерии Lugano

Цель рекомендаций Lugano, принятых в 2014 г., состояла в пересмотре критериев Cheson 2007 г. с тем, чтобы уменьшить их неопределенность и добиться более последовательной оценки терапевтического ответа при лечении различных видов лимфом для пациентов, включенных в клинические испытания.

Наиболее важными из вновь сформулированных принципов представляются три:

- 1) преимущественное использование ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) при оценке ФДГ-зависимой лимфомы, в то время как КТ остается стандартом для оценки не-ФДГ-зависимой лимфомы;
- 2) замена дихотомической оценки поглощения ФДГ (положительное или отрицательное) оценкой по 5-балльной шкале (5PS) для промежуточного анализа;
- 3) предпосылка, что все ФДГ-зависимые заболевания (для применимых лимфоматозных показаний), присутствующие у отдельного пациента, включены в анализ каждой временной точки.

Другие обновления в критериях Lugano 2014 включают:

- прекращение рутинной биопсии костного мозга при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах с высоким содержанием ФДГ;
- модификацию метода постановки Ann-Arbor;
- рекомендацию сократить общее количество рутинных процедур последующего наблюдения.

Все изменения, внесенные в предыдущее руководство, направлены на то, чтобы добиться более единообразных и последовательных оценок, необходимых для комплексных экспертиз в клинических испытаниях.

Включение в качестве преобладающего метода визуализации для измерения распределения и степени заболевания при ФДГ-зависимых лимфомах представляет собой серьезный сдвиг парадигмы, поскольку этот подход переходит от чисто анатомического ответа, основанного на размере, к оценке физиологического ответа, основанного на метаболизме опухоли. Такой подход должен обеспечить более точную и более раннюю оценку ответа на лечение опухоли (лимфомы), однако в литературе все еще существуют некоторые разногласия относительно использования промежуточной ПЭТ-оценки ответа на лечение в условиях клинических испытаний. В то время как новые критерии должны уменьшить субъективную

вариабельность, которая существовала в отношении определения положительного результата ФДГ-ПЭТ, это наблюдение еще предстоит задокументировать в каких-либо многоцентровых клинических испытаниях, ориентированных на инновационные подходы к лечению лимфомы.

Правила измерения очагов

При выборе таргетных очагов/лимфатических узлов необходимо учитывать несколько факторов. Прежде всего выбирают не более шести ФДГ-зависимых очагов с наибольшей метаболической активностью, которые включают самые большие поражения — они наиболее репрезентативны для оценки общей опухолевой нагрузки пациента.

По возможности маркерные поражения следует выбирать из разных областей тела и включать медиастинальные и забрюшинные области поражения. При измерении маркерных лимфатических узлов длинная ось в аксиальной плоскости должна быть более >15 мм, при этом величину очага нужно определять в двух измерениях.

Все другие лимфатические узлы (до десяти отдельных или групповых очагов) могут быть выбраны на исходном уровне как немаркерные (или нецелевые) заболевания. Все выбранные очаги заболевания следует наблюдать на протяжении всего курса лечения.

В пользу применения ПЭТ в системе Lugano 2014 говорит тот факт, что результаты данного метода оценки результатов диагностических процедур легко коррелируют с КТ и клиническими наблюдениями. Кроме того, именно этот метод, не требующий определения маркерных и немаркерных очагов или измерения новообразований, позволяет объективно оценить общую опухолевую нагрузку у пациента.

Шкала результатов измерений варьирует от 1 до 5, где 1 — лучший результат, а 5 — наихудший. Каждое ФДГ-зависимое (или ранее ФДГ-зависимое) поражение оценивают отдельно, независимо от других (рис. 6, 7, см. цв. вклейку):

- 1) отсутствие поглощения или остаточное поглощение (при временном использовании);
- 2) поглощение незначительное, но равное или ниже пула крови (средостение);
- 3) поглощение выше средостения, но оно ниже или равно поглощению в печени;
- 4) поглощение немного или умеренно выше, чем в печени;
- 5) заметно повышенное поглощение или любое новое поражение (при оценке ответа).

Оценка ответа на лечение

В данном случае оценка бывает изначально комплексной, так как включает результаты сразу нескольких методов исследования. Полный ответ (CR) отмечается при 1 или 2 баллах; балл 3 вместе с отсутствием ФДГ-зависимых поражений костного мозга интерпретируется как полный метаболический ответ, независимо от персистирующей массы на КТ (в структуре ПЭТ/КТ). Частичный ответ (PR): оценка по Deauville 4 или 5 при условии, что поглощение снижается по сравнению с исходным уровнем и отсутствует развитие структурной прогрессии на КТ (в структуре ПЭТ/КТ). Стабильное заболевание (SD), также называемое отсутствием метаболического ответа, соответствует оценке по шкале Deauville 4 или 5 без значительного изменения поглощения ФДГ по сравнению с исходным уровнем. Прогрессирующее заболевание (PD): оценка по шкале Deauville от 4 до 5 с возрастающей интенсивностью по сравнению с исходным уровнем или любым промежуточным сканированием и/или любым новым очагом с высоким содержанием ФДГ, соответствующим злокачественной лимфоме.

* * *

Представленные критерии позволяют наиболее объективно и полно оценить процесс лечения тех или иных заболеваний, будь то лимфома или метастатическое поражение лимфатических узлов. Выбор соответствующей системы оценки зависит непосредственно от заболевания и удобства использования в конкретном случае. Однако поиск универсальной и точной оценки ответа на противоопухолевое лечение все еще продолжается.

В данном разделе рассмотрены наиболее значимые системы оценки лимфатических узлов при использовании химиотерапевтического лечения, но также существует и множество других систем, используемых для оценки результатов борьбы с поражениями лимфатических узлов при других видах лечения (например, irRECIST для иммунотерапии). Они требуют отдельного рассмотрения.