

Онкотермия — новое качество лечения онкологических заболеваний



■ ТАТЬЯНА ТЕБЕНИХИНА

Публикация в нашем журнале статьи, посвященной уникальной технологии онкотермии (модулированной электрогипертермии), вызвала интерес у специалистов. Возвращаясь к теме и развивая ее, предлагаем читателям интервью с кандидатом медицинских наук Сергеем Русаковым, генеральным консультантом компании OncoTherm в России и странах СНГ, генеральным директором ООО «Оптимед», официального дистрибьютора OncoTherm в России.

дали существенного прироста ни в местном эффекте, ни в выживаемости».

— Но ведь такие важнейшие показатели, как 5-летняя выживаемость, непрерывно растут!

— Прирост 5-летней выживаемости обусловлен почти исключительно ранним выявлением рака, это общеизвестно, а вот есть ли прогресс эффективности лечения — большой вопрос: вполне возможно, что он незначителен. Реальным показателем эффективности онкологической помощи является удельная смертность. Это интегральный показатель, включающий в себя уровень заболеваемости, эффективность профилактики и лечения, но мало зависящий от времени выявления рака. Так вот, удельная смертность от рака в США в 2000 г. все еще оставалась выше, чем в 1950-м, когда она составляла около 200 на 100,000 тыс. населения в год, то есть с интегральной точки зрения западная онкология недалеко ушла от уровня 1950 г., но тогда затраты на онкологию были, наверно, в 20 раз ниже.

— И как повысить эффективность лечения?

— Учитывая отсутствие новых подходов, единственный выход — это модификация существующих методов лечения. Единственным известным на сегодня универсальным модификатором считается гипертермия, но, как было сказано ранее, за 40 лет она так и не вышла в практику в связи с присущими ей фундаментальными ограничениями, прежде всего отсутствием терапевтического диапазона, токсичностью

и трудоемкостью. Вполне возможно, что в современной онкологии ниши для гипертермии уже не осталось, потому что если, например, в 70-х гг. состояние онкологического лечения было таким, что применение гипертермии полагалось оправданным, даже несмотря на токсичность и недостаточную эффективность, то уже к концу 90-х гг. прогресс лучевой терапии сделал гипертермическую радиомодификацию неэффективной. То же с химиотерапией: по крайней мере, сочетание гипертермии с лучевой терапией и цисплатином, кажется, не обнаруживает преимуществ перед той же комбинацией, но без гипертермии.

— Но ведь есть и положительные исследования по гипертермической радиомодификации?

— Во всех позитивных исследованиях использовалась низкодозовая и/или крупнофракционная радиотерапия, тогда как в практике стандартом является высокодозовый, дробнофракционированный подход. К примеру, Overgaard (1996) использовал при лечении меланомы кожи суммарную дозу в 24/27 Гр при разовой дозе 8/9 Гр, тогда как обычно используется суммарная доза около 50 Гр с фракционированием по 2 Гр. Как следствие, исследование Overgaard, возможно, интересно в радиобиологическом отношении, но лишено клинического значения. То же самое — в нашумевшем исследовании van der Zee (2000) по терморадииотерапии рака шейки матки. Там использовалась суммарная доза 67–68 Гр, тогда как в практике с конца 70-х гг. используется протокол

— Сергей Валентинович, прошлая публикация по онкотермии вызвала значительный интерес, поэтому мы хотели бы продолжить обсуждение темы. Насколько актуальна онкотермия сегодня, ведь методы лечения в онкологии прогрессируют с невероятной скоростью?

— Это видимость. Все основные технологии введены в практику онкологии 40–60 лет назад, основные химиопрепараты — 30–40 лет назад, и за последние 20–30 лет ничего принципиально нового не появилось. Онкология топчется на месте, создавая видимость движения вперед количественным прогрессом. Это экстенсивное развитие.

— А как же линейные ускорители высокой мощности, протонные и нейтронные технологии?

— Я отвечу словами Эли Гладштейна из университета Пенсильвании, одного из ведущих мировых специалистов: «Мы не видим очевидных преимуществ рентгеновского пучка за пределами 18 МэВ, как и для электронов за пределами 20–25 МэВ. Экзотические частицы, такие как протоны, нейтроны и отрицательные пионы, дорогие и сложные в назначении, пока не

с суммарной дозой 80–100 Гр. Хотя эти дозы считаются приемлемыми, клинические исследования подразумевают сравнение с оптимальным контролем, поэтому такой дизайн исследования — это хорошо известная ошибка планирования: некорректный компаратор.

— **А если использовать гипертермию для модификации высокодозовой радиотерапии?**

— Эффект становится неизвестным или обратным. Например, в исследованиях Vasanthan (2005) при раке шейки матки и Mitsumori (2007) при раке легких эффект гипертермической модификации на фоне стандартной высокодозовой лучевой терапии (более 90Гр) был статистически незначимым. Более того, при раке шейки матки стадии Ib смертность в группе гипертермии была достоверно выше, чем в контрольной группе с одной лучевой терапией.

— **То есть позитивные гипертермические исследования неправильно спланированы?**

— В основном да. Сейчас все больше публикаций посвящено проблеме искажения доказательных исследований. Существует масса способов искажения — от нарушений рандомизации и предварительного отбора пациентов до подбора неправильного компаратора (метода сравнения), использования промежуточных показателей вместо клинических исходов, неполного представления данных, дефектов статистической обработки, неправильного толкования результатов и их избирательной публикации. Все это в совокупности формирует огромный перекокс в сторону положительных и заинтересованных исследований.

— **Как это относится к гипертермии?**

— В гипертермии искажения процветают. Например, в исследовании Jones (2005) средний возраст пациентов в опытной и контрольной группах отличается на 7 лет, т.е. наличие нарушения рандомизации, в группе гипертермии доза лучевой терапии на 10% выше, нет данных о размере опухолей, имеет место

предварительный отбор «термочувствительных» пациентов. В исследовании Overgaard (1996) используется некорректный компаратор, отсутствуют данные по выживаемости. В исследовании van der Zee (2000) используется некорректный компаратор, отсутствует температурный анализ, данные о токсичности представлены не полностью, гетерогенность протоколов не позволяет установить механизм и причину эффекта. Налицо избирательность публикации: широко публикуются данные по успешному лечению рака шейки матки, тогда как отрицательный результат в двух других группах — при раке прямой кишки и раке мочевого пузыря — не афишируется. В исследовании Nagima (2001) средний возраст контингента на 10 лет больше предполагаемого, т.е. наличие предварительный отбор пациентов до рандомизации, некорректный компаратор.

Другой пример искажения — исследование Issels (2010) при саркомах мягких тканей. Хотя само исследование спланировано идеально, это типичный пример систематического искажения при отсутствии двойного ослепления: когда все усилия исследователей направлены только на основную группу, эффективность терапии сравнения в контрольной группе может снизиться настолько, что сравнение становится невозможным. У Issels контрольная группа получила в среднем 5 циклов химиотерапии против 8 циклов в опытной, а также худшую лучевую терапию и хирургию, поэтому незначительный клинический эффект в опытной группе не может быть отнесен на счет гипертермии ввиду того, что интенсивность базового лечения в этой группе была как минимум на 40–60% выше, чем в контроле.

С учетом искажений, результаты всех «позитивных» исследований становятся сомнительными или отрицательными.

— **А что по поводу упомянутых отрицательных исследований? Там не было искажений?**

— Были, но незначительные и разнонаправленные, уравновешивающие друг друга.

Важно учесть, что все «позитивные» исследования спонсировались различными гипертермическими обществами, а все негативные — незаинтересованными организациями. В частности, спонсором негативных исследований начала 90-х гг. выступали RTOG и крупные университеты, а негативные исследования Vasanthan и Mitsumori спонсировало МАГАТЭ. Учитывая то, что в случае, например, исследований van der Zee и Vasanthan, получены диаметрально противоположные результаты при одном и том же заболевании — раке шейки матки, — выводы делайте сами.

— **А как обстоят дела с качеством гипертермических исследований в России?**

— Печально. Рандомизированных исследований нет, исследования 2 фазы выполнялись в таком дизайне, что их результаты не имеют ценности. Обычно это одноцентровые исследования на малых выборках без контроля, ценность которых минимальна, и к тому же часто они изначально неверно спланированы. Например, изучалась эффективность радиомодификации комбинацией гипертермии с метронидазолом без надлежащих контролей. Сейчас метронидазол — признанный самостоятельный радиосенсибилизатор, что полностью обесценивает гипертермическую составляющую исследования. Это элементарная ошибка. По сути дела, российской клинической гипертермией до сих пор в зачаточном состоянии.

— **Но как это возможно? Ведь СССР считался чуть ли не родной гипертермией!**

— Это миф. Увлечение гипертермией пришло в СССР из ГДР от Манфреда фон Арденна, но советская гипертермия всегда оставалась вторичной и в лучшем случае копировала западные наработки с отставанием в 10–20 лет. К примеру, нынешние системы для общей гипертермии Яхта-5, ЮГ-ВЧ и т.п. — это реинкарнация американского Радиотерма Уиттни 30-х гг. Весь мир еще в 80-х гг. отказался от радиочастотного общего нагрева в пользу инфракрасного, который безопас-

нее и эффективнее, а в СССР к этому так и не пришли. Единственная приоритетная идея использования для общей гипертермии СВЧ-излучения, реализованная Э.А. Гельвичем в прототипе в 1968 г., была неудачной. У нас была сильная радиобиологическая школа под руководством С.П. Ярмоненко, последователи которого и сейчас по пониманию проблем гипертермии опережают всех, но клиницисты всегда значительно отставали, и многие, как ни прискорбно, до сих пор существуют в координатах середины 80-х гг. прошлого века.

Например, недавно «Радиационно-онкологическое сообщество» издало письмо в поддержку устаревших гипертермических технологий, в котором заявило, что онкотермия неэффективна. Письмо основано на недостоверных, ложных или устаревших данных и ссылается, кстати, на методические рекомендации 1985 г. — и это в 2011 г.!

Мы направили это письмо для ознакомления немецким коллегам, поскольку Германия — это мировой лидер практической гипертермии. Они в ужасе, и это понятно. Нынешний президент Немецкого онкологического общества (DGO), проф. Фридрих Даус, стоял у истоков концепции онкотермии — он ее соавтор. Нынешний президент Немецкого гипертермического общества (DGHT) проф. Харальд Зоммер — руководитель онкотермического исследования 3 фазы Мамматерм. Из 14 гипертермистов, сертифицированных DGHT, 13 являются пользователями онкотермических систем. И вдруг они узнают, что некое российское радиологическое общество объявляет их лечение неэффективным, а их клиники (многие с мировыми именами) называет хосписами!

По иронии, это письмо рекомендует к применению в России два импортных гипертермических устройства: одно устаревшее, уже снятое с производства, другое с неподтвержденной клинической эффективностью и потенциально опасное. Можно бы позлорадствовать

на тему того, что «Радиационно-онкологическое сообщество» тем самым «само себя высекло», если бы это не было так грустно, ведь такие действия дискредитируют российское экспертное сообщество. Именно благодаря таким «экспертам» крупнейший российский научный онкологический центр в 2011 г. закупил устаревшую гипертермическую систему уже не существующего на тот момент производителя.

— И как вы намерены реагировать?

— Пока требуем отзыва писем и публикации официального опровержения. Не возьмем эффекта — будем подавать в суд.

Я хочу подчеркнуть, что это все-таки единичный случай. Профессиональное сообщество онкологов восприимчиво к новым идеям, и неэффективность традиционной гипертермии для большинства очевидна — особенно для тех, кто сталкивался с ней непосредственно, поэтому онкотермическая концепция быстро распространяется и обретает новых сторонников. Сопrotивление устоявшихся мнений — это нормальная ситуация: нельзя рассчитывать на то, что все вдруг начнут думать по-новому. Восприятие новых идей требует времени. Но клевета и фальсификация, как в данном случае, безусловно, требуют реакции.

— Возвращаясь к началу разговора, есть ли место для онкотермии в современной онкологии?

— Безусловно. Онкотермия эффективнее гипертермии, имеет неограниченную сферу применения, но при этом безопасна, проста в эксплуатации и может быть легко внедрена в практику. Включение онкотермии в комплексное лечение онкозаболеваний дает прирост 1-летней выживаемости на 20–200 %, в зависимости от локализации опухоли.

— Насколько корректны эти данные? Нет ли здесь искажений?

— Онкотермия еще не имеет законченных исследований фазы III (РКИ), поскольку метод молод. Пока в ходу только одно такое ис-

следование — Мамматерм, по онкотермической химиомодификации рака молочной железы в Мюнхенском университете, и три исследования в стадии планирования: по раку шейки матки, яичников и поджелудочной железы. Поскольку нерандомизированные проспективные исследования всегда несут значительные искажения, в отсутствие РКИ альтернативой являются ретроспективные исследования (РСИ). В них отсутствует «эффект оператора», основной источник систематических искажений в РКИ без двойного ослепления, и они намного дешевле проспективных исследований, поэтому финансовый фактор не оказывает такого давления на их результаты.

Основные данные по эффективности онкотермии в составе комплексного лечения получены в РСИ, выполненном на базе двух независимых учреждений в Венгрии с участием 1180 пациентов. Использовалась сплошная выборка, в качестве исхода бралась 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость, а в качестве контроля — данные SEER¹ (США), т.е. лучшие данные из всех возможных. Эти результаты в высокой степени достоверны. Есть замечательные результаты по мультиформным глиобластомам: медиана выживаемости при онкотермии составила 20 мес., а в лучшем из предшествующих исследований RTOG с темодалом — всего 14,6 мес. Вообще же на сегодня выполнено 44 клинических исследования по онкотермии на 19 основных локализациях, в 6 странах с участием 2416 пациентов. Это очень серьезный клинический материал. Что важно — результаты в высокой степени воспроизводимы.

К сожалению, после 20 лет развития доказательной медицины единственным достоверным критерием эффективности медицинских технологий остается клиническая практика. И именно клиническая практика является локомотивом онкотермии, поскольку основной причиной того, что онкотермия всего за 10 лет стала ведущей гипертермической технологией в мире, является ее клиническая эффективность.

SEER — Surveillance Epidemiology and End Results, <http://seer.cancer.gov>

Сочетание результатов РСИ, проспективных исследований 2 фазы и 12 лет успешной клинической практики позволяет утверждать: данные об эффективности онкотермии корректны. Мы ожидаем скорого подтверждения в РКИ.

— Насколько успешна клиническая практика в России?

— Свежий пример. Буквально на днях в Ижевске была прооперирована пациентка с верифицированным, по данным биопсии, гепатоцеллюлярным раком печени. До операции она получила 6 неoadьювантных сеансов онкотермии, после которых размер опухоли по данным УЗИ уменьшился с 11 до 3 см. Выполнена резекция 3-го сегмента печени, при гистологическом СГО исследовании атипичных клеток не выявлено — только фиброз. Окончательное гистологическое заключение: лечебный патоморфоз IV степени, т.е. полный некроз опухоли.

— Впечатляет. Но ведь, кажется, онкотермия в Ижевске появилась совсем недавно?

— Да, в начале февраля, но главный врач онкодиспансера Владимир Михайлович Камашев сделал все для того, чтобы установка начала работать сразу и с максимальной нагрузкой — выделил соответствующие штаты, организовал взаимодействие. Ему принадлежит и основная идея — использование онкотермии в неoadьювантном режиме. Это новаторский подход, потому что гипертермические технологии традиционно рассматривают только в плане радио- и химиомодификации, а ведь у онкотермии потенциал значительно шире. Врач-онколог Артур Флурович Гильметдинов быстро вошел в курс дела, провел профессиональную презентацию среди врачей, вызвал интерес, создал поток, теперь показывает результаты. Ну и — что важно — отсутствие боязни. Ведь онкотермия — это технология с 12-летней историей применения в Германии, с многократно доказанной безопасностью, разрешенная в России в полном объеме, и тем не менее многие «щупают» ее по году

и больше, используя на 5–10 % и не решаясь на широкое применение. В Ижевске этого нет.

— Есть ли аналоги онкотермии?

— Пока нет, но это временно. Да, онкотермия в какой-то степени защищена патентами, но далеко не абсолютно. Настоящая защита — это ретроградность гипертермического сообщества, которое продолжает разрабатывать температурную тему, давно утратившую актуальность и перспективу, и плодить соответствующее оборудование. Когда это останется в прошлом, тогда конкуренция возникнет сама собой, потому что онкотермическое решение наверняка не является единственным. Наше превосходство в том, что мы начали движение по этому пути намного раньше и находимся далеко впереди.

— Вы можете суммировать преимущества онкотермии перед гипертермией?

— Эффект онкотермии преимущественно апоптотический, отсроченный, что делает метод эффективным и безопасным. Нет ограничений по локализации опухолей, включая головной мозг и легкие, при этом наилучший эффект достигается при наиболее инкурабельных опухолях (легких, печени, поджелудочной железы, головного мозга). Онкотермия имеет самостоятельную эффективность, сравнимую с эффективностью химио- и радиотерапии, поэтому варианты применения не ограничены — это радио- и химиомидификация, монотерапия, неoadьювантное, адьювантное, паллиативное применение и реабилитация. Нет необходимости в термометрии, пропускная способность максимальна. В одном помещении можно установить до четырех аппаратов, и их может обслуживать одна медсестра без присутствия врача. Лечение злокачественных опухолей всех локализаций методом онкотермии разрешено Росздравнадзором. Это только основные преимущества, а есть еще «тысяча мелочей».

— Что даст внедрение онкотермии в онкологию? Какова эффективность?

— Если добиваться сопоставимого с внедрением онкотермии клинического эффекта традиционным путем, т.е. усилением химиотерапии и лучевой терапии, то затраты будут как минимум в 10 раз выше. Более того, традиционное решение в ряде случаев просто невозможно. Например, для установки линейных ускорителей нет каньонов, в учреждениях вообще не хватает площадей. Высокотехнологичное оборудование требует больших и высококвалифицированных штатов. Есть много ограничений, а с онкотермией их нет. Внедрение западных стандартов онкологической помощи не по карману российскому бюджету ни сейчас, ни в обозримом будущем, а вот онкотермическое решение, позволяющее повысить эффективность лечения при существующем уровне техники, — вполне.

Я полагаю, что онкотермия может, наконец, стать четвертым базовым методом лечения, наряду с хирургией, лучевой и химиотерапией. Для этого есть все основания.

— Вы видите реальную возможность внедрения онкотермии в практику российской онкологии?

— Безусловно. Есть утвержденная медицинская технология. Началась интенсивная эксплуатация онкотермических установок в учреждениях практической онкологии, на повестке дня несколько клинических и экспериментальных исследований, две докторские диссертации и ряд кандидатских. Запускается ряд пилотных проектов онкотермических центров в регионах. Мы получаем поддержку Российской академии медицинских наук, Академии медико-технических наук, ведущих онкологических НИИ, комитета по здравоохранению Госдумы, комиссии по индустрии здоровья РСПП. Формируется рабочая группа по онкотермии.

Надеюсь, что в ближайшем будущем онкотермия придет в онкологию в качестве стандартного метода лечения, и на практике подтвердит наш девиз:

ОНКОТЕРМИЯ — НОВОЕ КАЧЕСТВО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ. ■