



Содержание

Founding Editor
Kathy Redmond

Editor
Alberto Costa

Associate Editor
Anna Wagstaff

Editorial Advisors
Matti Aapro
Felipe A. Calvo
Fatima Cardoso
Franco Cavalli
Fedro Peccatori
David Zaridze

Publishing Advisor
Jacopo C. Buranelli

Cover by
Lorenzo Gritti

Illustrations by
Ellio Finocchiaro

Редактор русского издания
Давид Заридзе

Заместитель редактора
Ануш Мукерия

Перевод
Елена Кокарева

Издательский дом
ИМА.ПРЕСС

Отпечатано
в типографии «Деком»

Тираж 990 экз.

www.eso.net.ru

2 От редактора

Давид Заридзе

4 Передовая

Куда склонится чаша весов?

13 Современный взгляд

О чем может рассказать жидкая биопсия?

20 Онлайн-конференция

Как справиться с токсическими проявлениями новых ингибиторов тирозинкиназы?

28 Голос пациента

Рак молочной железы на поздних стадиях: можно ли поддерживать хорошее качество жизни?

34 Онлайн-конференция

Выживаемость без прогрессирования и безрецидивная выживаемость – новый «золотой стандарт» клинических исследований в онкологии?

40 Мнение специалистов

Уменьшает ли недостаток физических упражнений шансы больных на выздоровление?

46 Профиль

Федро Пеккатори: мы учим мир бороться с раком



Альберто Коста
Главный редактор
журнала
Cancer World



Давид Заридзе
Главный редактор
журнала
Cancer World
(русское издание)

Уважаемые читатели! Перед вами новый номер (№1) русской версии журнала *Cancer World*. Предварительный, пробный номер (Preview), который вышел из печати в конце прошлого года, привлек ваше внимание и, судя по откликам, имел успех. Так что с 2016 года мы, скорее всего, будем встречаться с вами регулярно, четыре раза в год.

В предыдущем номере журнала я уже рассказал о том, что оригинальная, английская версия журнала издается Европейской школой онкологии (European school of oncology, ESO) и что ее новым главным редактором является Альберто Коста (см. фото слева). Альберто Коста, известный итальянский онколог-маммолог, в течение 30 лет был научным директором ESO. В этом году он передал научное руководство ESO своему молодому коллеге Фредо Пеккатори, которому в этом номере журнала посвящена большая статья.

Проблема токсичности современных методов лечения злокачественных опухолей является главной темой представленного вашему вниманию номера. В передовой статье «Куда склонится чаша весов?» подчеркивается, что в отчетах рандомизированных клинических исследований (РКИ) токсичность испытываемого препарата зачастую занижена, а его эффективность преувеличена. Особенно это касается таргетных препара-

тов. Авторы рассматривают различные возможные причины этих, мягко говоря, «неточностей» и приходят к выводу, что на более благоприятные результаты РКИ, кроме, конечно, намеренного искажения или умалчивания «неудобных» фактов, влияет их дизайн. В частности, в клинические исследования обычно включают более молодых и более сохраненных больных. Автор статьи шутит, что для участия в клинических исследованиях отбирают только «бегунов-марафонцев, у которых случайно обнаружился рак».

Первые успехи использования метода детекции циркулирующей опухолевой ДНК для диагностики рака и сопутствующие применению этого метода проблемы обсуждаются в статье «О чем может рассказать жидкая биопсия?». Как известно, существующие методы скрининга и ранней диагностики злокачественных опухолей, основанные как на визуализации (маммография, низкодозовая спиральная компьютерная томография), так и на исследовании опухолевых маркеров (простат-специфический антиген), далеки от совершенства. Следовательно, идентификация высокочувствительных и высокоспецифичных молекулярных маркеров и разработка на их основе малоинвазивных методов диагностики являются первостепенными задачами современной онкологии. Идентификация циркулирующей

опухолевой ДНК в крови открывает новые перспективы для скрининга, ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения онкологических больных. Актуальность и важность вопросов, обсуждаемых в статье, подтверждает информация, что крупнейший мировой разработчик и производитель оборудования для секвенирования ДНК – компания Illumina – объявила о создании дочерней фирмы с целью разработки методов детекции циркулирующих опухолевых нуклеиновых кислот для ранней диагностики рака.

Теме токсичности противоопухолевой терапии и обсуждению возможностей улучшения качества жизни пациентов в представленном вашему вниманию номере журнала посвящены еще две статьи («Как справиться с побочными эффектами новых ингибиторов тирозинкиназы?» и «Рак молочной железы на поздних стадиях: можно ли поддерживать хорошее качество жизни?»). В них детально анализируются все возможные осложнения при использовании противоопухолевых препаратов и даются рекомендации по их оптимальному применению для снижения частоты и уменьшения выраженности побочных эффектов.

О возможности усовершенствования дизайна РКИ для сокращения срока наблюдения за больными с использо-

ванием промежуточных «суррогатных» конечных точек, а не истиной конечной точки (общей выживаемости) рассуждает профессор Грегори Понд из Канады в своей статье «Выживаемость без прогрессирования и безрецидивная выживаемость – новый “золотой стандарт” клинических исследований в онкологии?».

И, наконец, Анна Уэгстафф задается вопросом, улучшают ли физическая активность, занятия физкультурой результаты лечения онкологических больных («Уменьшает ли недостаток физических упражнений шансы больных на выздоровление?»). Окончательный ответ могут дать лишь РКИ. Однако уже сейчас многие онкологи советуют своим пациентам вести более активный и подвижный образ жизни, больше двигаться, гулять и, если позволяет состояние, заниматься физкультурой. Для онкологических больных даже разрабатываются различные, в зависимости от диагноза и возможностей пациента, программы и комплексы физических упражнений.

Дорогие читатели! Очень надеюсь, что вы с интересом прочтаете наш журнал и, более того, с нетерпением будете ждать следующего номера, который должен выйти из печати в конце июня 2016 года. До свидания и до новых встреч! ■



Куда склонится чаша весов?

В среднем четыре из десяти серьезных побочных эффектов, включенных в настоящее время в аннотации двенадцати таргетных противоопухолевых препаратов, не были упомянуты в отчетах о результатах клинических исследований, которые привели к их одобрению. Половина из этих эффектов потенциально опасны для жизни. Что можно сделать для того, чтобы изучение и документирование побочных эффектов новых препаратов стало более объективным?

Точность и полнота регистрации побочных эффектов в отчетах клинических исследований, которые дают основания для лицензирования противоопухолевых препаратов, вызывают много вопросов. Появляется все больше опасений, что в них преувеличивается эффективность новых препаратов и недооцениваются их побочные эффекты, поскольку люди, участвующие в клинических исследованиях, обычно более здоровые и физически крепкие, чем реальные пациенты, для которых эти лекарства предназначены. Это приводит к тому, что и врачи, прописывающие больному определенную дозу препарата, и контролирующие органы, оценивающие соотношение риска и пользы изучаемого препарата, и пациенты, выбирающие тот или иной вид лечения, получают искаженную информацию.

И ученые, и пациентские организации призывают к тому, чтобы дизайн клинических исследований противоопухолевых препаратов и составление отчетов об их результатах регламентировались более строго, особенно в отношении документирования побочных эффектов.

Группа онкологов из Клиники принцессы Маргарет в Торонто привлекла внимание к этой проблеме в серии статей, продемонстрировавших существенную разницу между побочными эффектами, отраженными в отчетах клинических исследований (на основе которых принимаются решения об одобрении препаратов), и предупреждениями, которые в дальнейшем появляются в аннотациях к препаратам — иногда годы спустя.

Первая из этих статей, опубликованная в 2011 году, показала, что 39% серьезных побочных реакций (половина из которых потенциально опасны для жизни) не были описаны ни в одном из отчетов рандомизированных клинических исследований (РКИ) двенадцати противоопухолевых препаратов (*JCO*.

2011;29:174–85). Их пришлось включить в аннотации к препаратам позднее.

Та же группа специалистов проанализировала результаты использования противоопухолевых препаратов, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) с 2000 по 2010 год, и обнаружила, что прием многих из них был связан с увеличением смертности, отказом от лечения из-за токсического действия препарата и с тяжелыми побочными эффектами (*JCO*. 2012;30:3012–19).

В 2014 году эта группа продемонстрировала, что побочные эффекты привели к существенному увеличению затрат на лечение (*JCO*. 2014;32:3634–43). Сарой Нираула, основной автор опубликованных в 2012 и 2014 годах статей, в настоящее время врач-химиотерапевт Онкологического центра Манитобы (Виннипег, Канада), подчеркивает, что новые виды терапии спасли десятки тысяч жизней, и критика в адрес отчетов о клинических исследованиях должна рассматриваться только в этом контексте. «Моя цель со-

«Нет различий в токсических реакциях» — отчеты РКИ часто содержат подобные утверждения, хотя реальные данные, подтверждающие это, отсутствуют».

стоит в том, чтобы улучшить то, что можно улучшить, в отчетах о клинических исследованиях и получить максимально объективное представление об эффективности и токсичности новых препаратов, а не в том, чтобы заострить внимание на недостатках».

При этом доктор Нираула подчеркивает, что РКИ сфокусированы на том, чтобы продемонстрировать клиническую эффективность, а не выявить токсичность новых препаратов. «Часто в отчетах о результатах РКИ мы читаем “нет различий в токсических реакциях”, хотя документальных оснований для подобных утверждений нет».

В статье, вышедшей в 2012 году, доктор Нираула указывает, что в первоначальных отчетах о клинических исследованиях ряда препаратов не были указаны их серьезные побочные эффекты: летальность, связанная с лечением бевацизумабом (Авастином); воздействие ингибиторов ароматаз на сердечно-сосудистую систему и повышенный риск сердечно-легочной недостаточности при использовании цетуксимаба (Эрбитукса).

Бевацизумаб был одобрен в Евросоюзе для лечения метастатического рака молочной железы в 2007 году, в США — в 2008 году на основании отчетов исследований, в которых было показано уменьшение размера опухоли и увеличение выживаемости без прогрессирования. Однако более поздние данные об эффективности и безопасности препарата, появившиеся через два года после окончания исследований, заставили FDA отозвать свое одобрение на основании «потенциального риска развития у пациентов угрожающих жизни побочных эффектов при от-

сутствии доказательств того, что польза Авастина в замедлении роста опухоли превышает этот риск». (Европейские регулирующие органы, в том числе Европейское агентство по лекарственным средствам — EMA, — сделали противоположное заявление, в котором подтверждается, что противоопухолевый эффект Авастина превышает риски, связанные с его приемом.)

Ингибитор ароматаз Аримидекс был одобрен FDA в 2002 году в качестве средства адъювантной терапии для лечения раннего рака молочной железы у женщин в постменопаузе на основании клинического исследования

АТАС, которое продемонстрировало увеличение безрецидивной выживаемости и уменьшение частоты некоторых побочных эффектов по сравнению с тамоксифеном.

Вторичный анализ данных АТАС, проведенный FDA, позднее привел к включению в аннотацию препарата информации о том, что «анастрозол может способствовать повышению риска ишемических симптомов у женщин с ишемической болезнью сердца в анамнезе». Однако в обновленную версию отчета, опубликованную в 2011 году, т. е. через десять лет после проведения исследований, какой-либо новой информации или дополнений к списку побочных эффектов включено не было.

«Новые данные могли бы значительно изменить соотношение риск—польза, однако фиксируется лишь первое впечатление о том, что лекарство безвредно».

В проведенном в 2006 году исследовании, сравнивавшем эффект цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией и эффект самостоятельно применяемой лучевой терапии для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи, отмечалась сходная частота тяжелых побочных реакций при использовании обоих методов. В отчете не было указано, что 2% больных из группы, получавшей цетуксимаб, умерли от сердечно-легочной недостаточности, поскольку там отмечались только острые токсические реакции, которые наблюдались по крайней мере у 10% больных.

Лаплатиниб (Тайкерб) является еще одним показательным примером, на котором заострил внимание Бостьян Серуга, один из авторов статей, опубликованных группой из Торонто, во время своего выступления на Европейском онкологическом конгрессе в Вене в 2015 году. Он подчеркнул, что аннотация к препарату Тайкерб пересматривалась двенадцать раз, с тех пор как он был одобрен в 2007 году для лечения женщин с HER2-

положительным метастатическим раком молочной железы. Добавленные побочные эффекты включали потенциальный вред для легких, тяжелые кожные реакции и специальное, заключенное в рамку, предупреждение о «гепатотоксичности» — самом серьезном осложнении, допускаемом FDA при одобрении препаратов.

Доктор Серуга, который сейчас работает в Институте онкологии в Любляне (Словения), подчеркивает, что результаты постмаркетинговых исследований препарата могли бы значительно повлиять на наши представления о соотношении риск—польза, однако в аннотациях представлено именно первоначальное заключение о том, что лекарст-

во не причиняет серьезного вреда. «Пациенты не знают, каких симптомов можно ожидать, исходя из предыдущего опыта; у разработчиков препарата может сложиться ложное впечатление о том, как переносится лечение; регулирующие органы не могут быть уверены в достоверности информации о соотношении риска и пользы, а страховые компании не могут прогнозировать, какие именно медицинские услуги им предстоит оплачивать».

Искаженная картина

Есть несколько способов, которые помогают исказить картину в отчетах о результатах клинических исследований: определенный отбор пациентов для участия, небрежность или намеренное игнорирование побочных эффектов и неполное представление данных.

Отбор пациентов

Пациенты, которых отбирают для клинических исследований, обычно представляют не все категории боль-

ных, для которых предназначено данное лечение. В исследования не включают пациентов с заболеваниями сердца и почек, а также с предшествующим диагнозом онкологического заболевания в анамнезе. Исследователи шутят, что для участия в клинических исследованиях отбирают только «бегунов-марафонцев, у которых случайно обнаружился рак».

Все это означает, что, когда препараты начинают использоваться в реальной клинической практике, результаты очень часто не соответствуют ожиданиям. По мнению доктора Нираула, вкладывая большие средства в клинические исследования, фармацевтические компании в основном искренне желают, чтобы лекарство работало на благо пациента, ну и, разумеется, рассчитывают на возвращение вложенных средств. Однако когда лекарство начинают применять обычные больные, вероятность токсических эффектов возрастает, а польза оказывается не такой значительной.

Исследование, проведенное в Клинике принцессы Маргарет в Торонто, подтверждает это. В нем сравнивались результаты лечения больных с диагнозом «резистентный к кастрации метастатический рак предстательной железы», принимавших и не принимавших участие в клинических исследованиях. Обе группы пациентов лечились в одной клинике и получали одинаковую терапию. Однако участники клинических исследований были моложе, имели меньше сопутствующих заболеваний и были физически крепче. У обычных пациентов продолжительность жизни была меньше, и токсические проявления у них встречались чаще, в основном это были повышение температуры и инфекции (*Ann Oncol.* 2013;24:2972–7). Разница в результатах лечения в рамках и за рамками клинических исследований даже получила специальное название — «разница между эффективностью и результативностью».

Существует вероятность того, что эта разница будет более существенной для пациентов, которые проходят лечение не в крупных центрах, поскольку у них меньше возможностей получать поддерживающую терапию и контролировать побочные эффекты. Если качество жизни заметно ухудшается, больные могут отказаться от лечения или уменьшить рекомендованную дозу препарата.

Расхождения в возрасте между участниками исследований и обычными пациентами – распространенное явление; это происходит вследствие исключения из программы пациентов с сопутствующими заболеваниями. Организация защитников интересов больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) – CML Advocates Network – установила, что средний возраст участников фазы III клинических исследований составлял 47 лет, в то время как средний возраст больных ХМЛ в Европе – около 65 лет. Это означает, что потенциальные побочные эффекты у пожилых людей с сопутствующими заболеваниями в ходе этого исследования не были выявлены.

Однако существуют данные, что исключение определенных категорий пациентов не обязательно обесценивает результаты РКИ. Подобно исследователям из Торонто, Джозеф Унгер и его коллеги из Мемориальной больницы Фреда Хатчинсона в Сиэтле проанализировали результаты 21 РКИ, которые спонсировались Национальным институтом рака (США). Сравнивая выживаемость пациентов из контрольной группы, получавших стандартное лечение, с выживаемостью пациентов, не участвовавших в исследованиях, они смогли оценить разницу между ними (*JNCI*. 2014; 106:dju002. doi: 10.1093/jnci/dju002). Унгер и его коллеги установили, что, хотя участие в клинических исследованиях было связано с лучшей выживаемостью, эта разница прослеживалась только в течение одно-

го года после постановки диагноза. Они полагают, что лучшая выживаемость участников исследований в первый период обусловлена тем, что они моложе, физически крепче и имеют меньше сопутствующих заболеваний.

Кривые выживаемости при стандартном лечении больных, включенных и не включенных в клинические исследования, при более длительном наблюдении были одинаковыми. Разумеется, наблюдение за контрольной группой больных ничего не говорит об эффективности нового метода лечения, однако, по мнению доктора Унгера, эти данные подтверждают, что любые преимущества новой терапии, установленные в результате клинических исследований, должны экстраполироваться на реальную клиническую практику. «Тот факт, что по результатам более длительного наблюдения пациенты имеют одинаковые показатели выживаемости, говорит о том, что из исследования исключаются не пациенты, качественно отличающиеся от тех, кто остается в исследовании, а пациенты с коморбидной симптоматикой, которая может повлиять на краткосрочную выживаемость». Однако это утверждение не работает, добавляет он, если лечение связано с тяжелыми побочными эффектами или недостаточно четким соблюдением условий проведения исследования.

Доктор Унгер также озабочен тем, что некоторые критерии исключения из исследований по соображениям безопасности устарели, и практически нереалистичным является требование об исключении больного на основании наличия диагноза онкологического заболевания в анамнезе.

Тем не менее тенденция к исключению пациентов из исследований растет. Анализ 86 РКИ показал, что доля пациентов, исключаемых из исследований, после 2010 года удвоилась и достигает 18%, по сравнению с 9% до 2000 года (*Cancer Treat Rev.* 2016;

43:67–73). Увеличивается число пациентов, причиной исключения которых являются цереброваскулярные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечные кровотечения. Кроме того, снижается верхний возрастной предел.

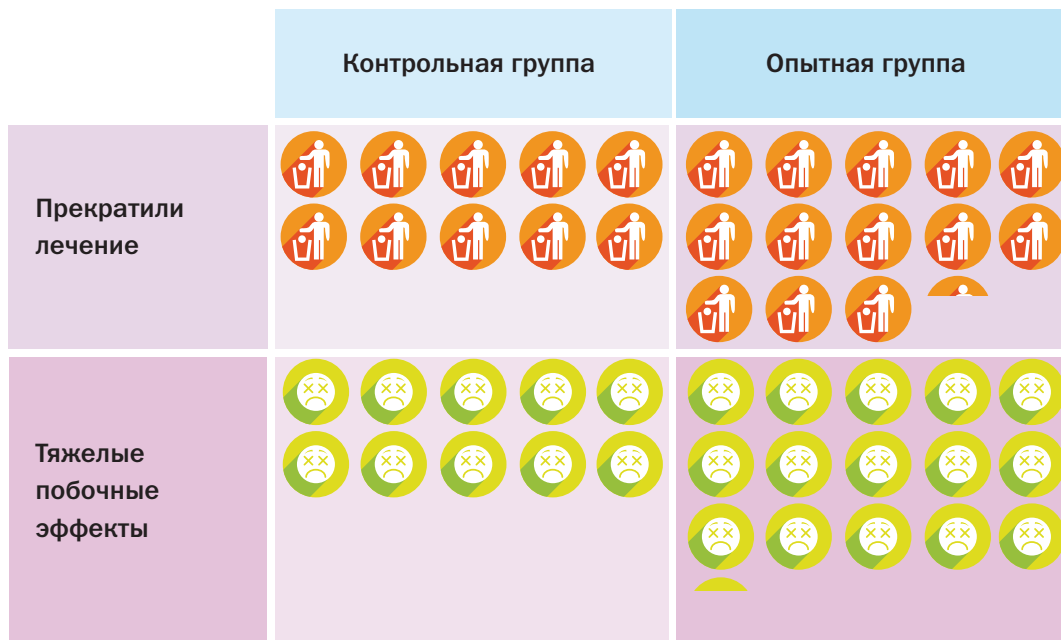
Отрицание фактов

Если определить заранее, каких именно побочных эффектов следует ожидать, то это может повлиять на результат. Йен Теннок, ведущий специалист группы онкологов из Торонто, считает, что исследование АТАС представило недостоверную картину относительной безопасности Аримидекса по отношению к тамоксифену, поскольку решение о возможных токсических реакциях, связанных с лечением, было заранее предоставлено врачам, проводившим исследование. В письме в журнал *Lancet* (март 2011 года) он указывает на то, что это создало тенденциозную картину, «поскольку побочные эффекты тамоксифена в начале исследования были известны лучше, чем эффекты анастрозола». В этом же письме он предлагает заранее составлять список побочных реакций, наличие которых необходимо выявлять.

Однако сами пациенты считают, что составленный заранее список также может привести к тому, что не включенные в него побочные эффекты не будут отмечены или будут отмечены недостаточно. Особенно это касается таких реакций, как крайняя слабость и диарея, которые не угрожают жизни, но могут сделать ее почти невыносимой.

Джилли Спурье-Бернар, президент-администратор ассоциации MelanomaFrance, описывает, с какими трудностями столкнулся ее муж, пытаясь отмечать все побочные эффекты во время испытания вемурафениба (Зельборфа), несмотря на то что исследования проводились в Институте Гюстава Русси, одном из лучших онкологических центров Европы.

ЦЕНА, КОТОРУЮ МЫ ПЛАТИМ ЗА ПРОГРЕСС



Проведенное в 2012 году исследование двенадцати широко используемых таргетных противоопухолевых препаратов, одобренных с 2000 года (*JCO*. 2012;30:3012–19), показало, что большинство из них связано с высоким уровнем летальности от токсических реакций (относительный риск, $OR=1,4$), прекращением лечения ($OR=1,33$) или серьезными побочными эффектами ($OR=1,52$)

«Врачи хотят регистрировать только те побочные эффекты, которые были идентифицированы фармацевтическими компаниями как связанные с высоким риском. У моего мужа был отмечен ряд кожных реакций, которые, как мы знали, были связаны с приемом препарата, поскольку раньше у него их никогда не было, но врачи изучили список и сказали, что эти реакции не имеют ничего общего с лечением.

Мы лечились в очень хорошем центре, но меня бесило, что, когда мы говорили о чем-то как о потенциальном побочном эффекте, это просто игнорировалось».

Целый ряд исследований показал, что врачи часто не документируют побочные эффекты, важные для пациентов.

В 2015 году в результате исследования, проведенного итальянским Национальным институтом рака в Милане,

было обнаружено, что врачи не зафиксировали шесть симптомов, которые значительно ухудшили качество жизни пациентов — участников трех рандомизированных исследований, включая тошноту, диарею и анорексию (*JCO*. 2015;33:910–15). За шесть лет до этого, в 2009 году, обзор, представленный Европейской пациентской организацией, объединяющей больных миеломой (Myeloma Patients Europe), продемонстрировал, что пациенты, медицинские сестры и врачи по-разному оценивают влияние на качество жизни различных побочных эффектов, включая потерю волос, чувство усталости, снижение функциональных возможностей организма, невропатию и тромбозы. Эрик Лоу, руководитель Ассоциации больных миеломой в Великобритании (Myeloma UK) и главный автор этого обзора, считает, что приведенные данные доказывают: мнение пациентов

должно учитываться при составлении отчетов о побочных эффектах для того, чтобы картина клинических испытаний была более объективной и точной. Он также отмечает, что врачи начинают понимать, как надо правильно бороться с проявлениями токсических эффектов, только тогда, когда препарат уже используется в повседневной клинической практике. В качестве примера он приводит бортезомиб (Велкад), первый эффективный ингибитор протеасом, который в 2003 году получил «ускоренное одобрение» в качестве препарата для лечения рецидивирующей миеломы.

«Первоначально бортезомиб имел множество побочных эффектов, в особенности невропатии, но со временем мы получили новую версию для подкожного введения, и пациенты стали получать препарат раз в неделю, что привело к значительному снижению то-

кисичности. Сейчас периферическая невропатия встречается довольно редко.

Реальная польза нового препарата становится очевидной по мере того, как накапливается клинический опыт, совершенствуются лечение и отбор пациентов. На момент одобрения препарата полной картины у нас еще нет, и если «ускоренное одобрение» получит более широкое распространение, то картина будет еще менее ясной».

Однако данные, полученные из клинической практики, используются только для обновления отчетов о клинических исследованиях, да и то лишь в небольшом количестве случаев. Бостьян Серуга сообщил, что он и его коллеги изучили 311 отчетов о РКИ рака предстательной железы, молочной железы и легкого, опубликованных за последние 30 лет, и обнаружили, что лишь для каждого пятого исследования публиковались обновленные данные, которые преимущественно указывали на меньший спектр эффективности и большее число побочных эффектов, по сравнению с первоначальными отчетами.

Идея о том, что нужно шире использовать методику PRO (patient-reported outcomes) — анкетирования, в котором оценка результатов лечения дается самими больными, для того чтобы избежать неточного или неполного описания побочных эффектов, сейчас все больше получает поддержку в Европе со стороны Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и в США со стороны Национального института рака (NCI) и FDA. В 2015 году EMA провело общественные консультации по этому вопросу, и ожидается, что реакция последует в начале этого года.

Ситуация, однако, осложняется тем, что в некоторых исследованиях пациенты сами могут склоняться к преуменьшению серьезности побочных эффектов. Джилли Спурье-Бернар знает это по опыту своей семьи (ее муж был участ-

ником клинических исследований ипилимумаба), а ей самой, в качестве защитника интересов пациентов, пришлось вести онлайн-форумы больных с диагнозом «меланома».

«Я провела четыре года, заполняя анкеты для пациентов, и, с моей точки зрения, они совершенно бесполезны. Пациенты сознательно лгут, поскольку знают, что если они сообщат о малейших признаках, указывающих на потенциально тяжелые побочные эффекты, то могут быть исключены из исследования. В исследованиях ипилимумаба лю-

«Почти у половины пациентов с тяжелыми побочными эффектами первый эпизод был отмечен уже после цикла лечения, проводимого с целью определения дозировки».

бой намекают на колит или серьезную диарею автоматически означал исключение. Все это обсуждалось на пациентских форумах».

Джилли выражает опасения по поводу того, что может произойти, когда препараты, прошедшие клинические исследования, начнут применяться в повседневной практике. «Люди с метастазами в мозг, сопутствующими заболеваниями или, например, с диагностированной волчанкой не участвовали в большинстве этих исследований. А каких побочных эффектов можно ожидать у больных с аутоиммунными проблемами? Мы не знаем ответов на многие вопросы, но должны их получить».

Неполные данные

Следует отметить, что, случайно или намеренно, уже сами протоколы РКИ склоняют исследователей к преуменьшению негативных результатов и преувеличению позитивных.

В 2003 году Ан-Вен Чан и его коллеги сделали обзор 122 журнальных статей о 102 клинических исследованиях и обнаружили, что примерно 50% результа-

тов, продемонстрировавших эффективность, и 65% результатов, продемонстрировавших ту или иную степень вреда, были представлены неполно (*JAMA*. 2004;291:2457–65). В 62% исследований по крайней мере один первичный исход в протоколе исследования был либо изменен, либо пропущен. Авторы заключили, что «отчеты о результатах клинических исследований часто не только неполные, но и тенденциозные» и что «в опубликованных результатах польза лечения может быть преувеличена».

Еще одно важное исследование, проведенное в Клинике принцессы Маргарет в Торонто, обнаружило, что треть клинических исследований, в которых участвовали женщины с диагнозом «рак молочной железы», продемонстрировала предвзятость в отчете о первичных конечных точках, а две трети — в отчете о токсических побочных реакциях (*Ann Oncol*. 2013;24:1238–44). Положительные результаты исследований часто были связаны с неполным документированием побочных эффектов.

Петер Юни, основатель и директор отделения клинических исследований Клиники Бернского университета, в своем выступлении на Европейском онкологическом конгрессе в 2015 году рассказал, каким образом искажаются результаты клинических исследований. Обычной практикой является включение в отчет ложноположительных результатов, смешивание первичных и вторичных результатов, если первичные не слишком хороши, и исключение резко выделяющихся показателей, для того чтобы результат получился статистически значимым.

Неполная информация

Законы, регулирующие попадание фармацевтических продуктов на рынок стран – членов Евросоюза, требуют, чтобы все эти продукты «имели маркировку и сопровождалась аннотацией, которая содержит подробную информацию, позволяющую использовать их правильно и безопасно».

Однако изучение отчетов о побочных эффектах некоторых широко используемых таргетных противоопухолевых препаратов показывает, что большинство из этих побочных эффектов не указано в протоколах основных клинических исследований и добавляется к аннотациям позже, иногда годы спустя.

Так, к аннотации ингибитора тирозинкиназы лапатиниба (Тайкерба), блокирующего HER2-рецепторы, после его одобрения в марте 2007 года было сделано 12 дополнений, хотя его безопасность оценивалась в клинических исследованиях, включавших 3500 пациентов с метастатическим раком молочной железы. Самыми распространенными токсическими реакциями (более 20% больных), первоначально зарегистрированными для Тайкерба в комбинации с капецитабином, были диарея, ладонно-подошвенный синдром, тошнота, сыпь, рвота и синдром усталости.

Предупреждения в аннотации препарата:

- Сообщается о снижении фракции выброса левого желудочка
- Вреден для плода при приеме во время беременности
- Рекомендуется снижение дозы при тяжелых поражениях печени
- У некоторых пациентов отмечено удлинение интервала Q–T

Дополнения, сделанные в августе 2007 года:

- Интерстициальная болезнь легких
 - Пневмонит
- В 2008 году было добавлено предупреждение в рамке (высшая степень осторожности)
- Имеются данные о тяжелой, иногда смертельной гепатотоксичности – при тяжелых нарушениях функции печени лечение должно быть прекращено
- Кроме того, были добавлены сведения о взаимодействии с другими препаратами и с пищей.

В июне 2013 года было добавлено предупреждение:

- Диарея 3–4-й степени. «Тяжелая диарея, были отмечены летальные случаи». (У большинства пациентов диарея умеренная, развивается на ранней стадии лечения и продолжается 4–5 дней.)

Вероятно, наиболее порочной практикой является выборочное исключение из итоговых протоколов «неудобных» результатов. Например, сведения о том, что 2% пациентов, участвовавших в исследовании цетуксимаба, умерли от сердечно-легочной недостаточности, не попали в итоговый отчет. Еще большей проблемой можно считать отказ от опубликования исследований, продемонстрировавших «неудобные» результаты. Именно подобная практика инициировала в январе 2013 года кампанию под названием AllTrials, целью которой было добиться, чтобы все без исключения клинические исследования регистрировались, а их методы и результаты были опубликованы (см.: alltrials.net).

Неадекватная доза усугубляет побочные эффекты

Описанное выше не совсем адекватное представление результатов – не но-

вость в клинических исследованиях, однако документирование побочных эффектов таргетных препаратов – это отдельная проблема. Одна из причин – то, что, в отличие от цитотоксических препаратов, которые назначаются в соответствии с четким протоколом, таргетные препараты часто принимают до тех пор, пока не разовьется резистентность, и побочные эффекты, которые с самого начала не очевидны, могут проявиться позднее.

Основная проблема заключается не только в том, что, как замечает доктор Серуга, превалирует именно первоначальное мнение об отсутствии клинического вреда, а в том, что эти первоначальные результаты дают основание для определения дозы и, как следствие, рекомендованные дозы могут оказаться слишком высокими.

Исследование, возглавляемое Софи Постель-Винай из Института Гюстава

Русси, установило, что более половины наиболее серьезных токсических реакций в фазе I отмечалось уже после окончания периода определения «дозоограничивающей токсичности» (*JCO*. 2011;29:1728–35). Хотя за время проведения клинических исследований тяжесть побочных эффектов уменьшилась, вырос процент неизлеченных последствий токсичности, для устранения которых требовалось дополнительное лечение. Кроме того, чаще стало практиковаться уменьшение дозы, а это означает, что «поздняя умеренная токсичность может со временем стать непереносимой и потребовать специального лечения».

Это было подтверждено в более крупном исследовании, также проведенном Софи Постель-Винай при участии Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC). Они получили доступ к необработанной информации

из организаций и фармацевтических компаний, охватывающей данные более 2000 пациентов в 54 исследованиях фазы I (*EJC*. 2014;50:2040–9). Почти у половины пациентов, испытывавших тяжелые побочные эффекты, первый эпизод был отмечен после цикла лечения, проводимого с целью определения дозировки. У одного из каждых одиннадцати пациентов побочные эффекты были дозоограничивающими (т. е. требовали уменьшения дозы или приостановки лечения) и включали синдром усталости, тошноту, рвоту, желудочно-кишечные симптомы и гипертензию.

Следующий шаг

Большинство экспертов согласны с тем, что необходимо предпринять ряд шагов, которые позволили бы улучшить отчетность клинических исследований и способствовали бы более объективной оценке новых препаратов.

Сарой Нираула из Виннипега считает, что уже после того, как препарат получил полное одобрение, необходимы качественные популяционные исследования на местах, а также более строгие требования к отчетности по результатам РКИ. «Как врачи, мы должны предоставить пациентам наиболее полную информацию об эффективности и токсичности препарата до того, как они примут решение о том, какую степень токсичности они готовы переносить ради будущей пользы.

Журналы должны более строго подходить к публикациям. Кроме того, должны существовать и научные стимулы для объективного освещения токсичности. Нам нужна честная и полная информация о результатах клинических исследований.

Джозеф Унгер из клиники Фреда Хатчинсона в Сиэтле полагает, что надо более обдуманно подходить к исключению больных из клинических исследований. «С точки зрения пациента, доступ к клиническим исследованиям — это большая проблема. С точки зрения

ученого, клинические исследования желательно проводить как можно быстрее, а неоправданные исключения пациентов создают дополнительные препятствия».

В Институте Гюстава Русси Софи Постель-Винай призывает к тому, чтобы данные о побочных эффектах документировались максимально полно и в течение более длительного периода. «Наши ключевые рекомендации состоят в том, что необходимо получить полный отчет о поздних побочных эффектах препарата, чего на данный момент мы не имеем. Рекомендованная доза для фазы II должна основываться на той информации, которую мы получаем на протяжении всего исследования».

Эти рекомендации уже принимаются в протоколах или фиксируются в руководствах по проведению первой фазы клинических исследований, хо-

«Наши ключевые рекомендации состоят в том, что необходимо получить полный отчет о поздних побочных эффектах препарата, чего на данный момент мы не имеем».

тя до сих пор нет общепринятой методики определения дозоограничивающей токсичности или рекомендаций по дозировке препарата для проведения фазы II.

Джилли Спурье-Бернар из ассоциации MelanomaFrance настаивает на внедрении интерактивной системы, при которой пациенты сами будут сообщать о любой существенной побочной реакции по телефону или через интернет, так же, как это уже делается с дневниками регистрации боли.

«Проблемы больных меняются с течением времени и в соответствии с их самочувствием. Исследователи должны давать ответы на вопросы о том, как это может повлиять на их повседневную жизнь, а затем анализи-

ровать данные с помощью эффективного алгоритма».

С ней соглашается Беттина Рил, создавшая Европейскую организацию больных меланомой кожи после того, как этот диагноз был поставлен ее мужу Петеру: «Пациенты для участия в исследованиях отбираются все строже, и выборка автоматически становится менее репрезентативной относительно всей популяции больных. РКИ — это не лучший путь решать проблемы безопасности. Нам нужна более эффективная система фармаконадзора для регулярного сбора данных и последующей работы с ними.

Нам нужны новые лекарства, это вам скажет любой пациент с угрожающим жизни диагнозом; это значит, что нам нужен эффективный способ их исследования, доступный для пациентов, недорогой и отражающий реальность».

Европейская организация больных меланомой кожи совместно с Центром мониторинга в Уппсале готовит проект, который позволит получать данные о симптомах и побочных эффектах лечения непосредственно от пациентов. Центр реализует Международную программу Всемирной организации здравоохранения по мониторингу лекарственных препаратов, которая начала действовать после трагедии с талидомидом, имеет самую большую базу данных по побочным эффектам и публикует данные 120 национальных организаций здравоохранения по всему миру на открытом сайте vigiaccess.com.

Бостьян Серуга из Люблианы хотел бы сделать инициативу Национального института рака (США) по использова-

нию собственных отчетов пациентов о побочных эффектах (PRO-CTCAE) частью клинических исследований, наряду с обязательными обновлениями сведений о побочных эффектах, которые не были выявлены в ходе РКИ. Он предлагает также проводить специаль-

ные исследования, чтобы выявить проблемы тех больных, которые не соответствуют критериям включения в РКИ.

«Врачи-онкологи, издатели журналов и онкологические организации, такие как Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) и Американ-

ское общество клинической онкологии (ASCO), должны принимать меры по обеспечению максимально полных отчетов о токсичности противоопухолевых препаратов, для того чтобы лечение ими было более эффективным и менее дискомфортным». ■



О чем может рассказать жидкая биопсия?

Марк Бейшон

Ранняя диагностика, прогноз заболевания, руководство по лечению, ключ к разгадке секретов эволюции рака. Исследователи возлагают большие надежды на информацию, которую можно получить в результате изучения мелких частиц биологического материала, который секретируется первичной опухолью или ее метастазами в кровь и другие биологические жидкости организма.

По мере накопления знаний о генетической гетерогенности опухолей и о том, что с течением времени спектр генетических изменений в опухолях меняется, а также с увеличением числа препаратов, избирательно воздействующих на эти генетические изменения, возникают и новые вопросы. Каким образом можно отслеживать процесс генетических изменений в опухоли, чтобы вовремя начать (или прекратить) то или иное лечение? Можно ли обнаружить эти изменения еще до появления первых симптомов заболевания, например рака поджелудочной железы, который у большинства пациентов выявляется лишь на поздней стадии?

Ответы на эти вопросы могут быть получены с помощью опухолевых биомаркеров, и вот хорошая новость: врачи-клиницисты (обычно гораздо более осторожные, чем исследователи) все больше и больше говорят о новом не-

инвазивном методе исследования — «жидкой биопсии», — который может стать широкодоступным уже через пару лет.

Жидкая биопсия — это исследование образцов биологических жидкостей организма (чаще всего крови, но также мочи, спинномозговой жидкости и др.) с целью выявления широкого спектра циркулирующих в них секретируемых опухолью биомаркеров, от фрагментов ДНК и РНК до пузырьков, содержащих опухолевый материал, и целых опухолевых клеток.

Сейчас особый интерес представляют именно циркулирующие опухолевые ДНК. В отличие от других биомаркеров, которые используются в онкологии, таких как простат-специфический антиген (ПСА), циркулирующие опухолевые ДНК попадают в кровь непосредственно из опухоли, и их источником может быть только опухоль, а наши технические возможности сей-

час настолько возросли, что их анализ стал проще, дешевле и точнее, чем анализ опухолевых клеток. Таким образом, анализ циркулирующих опухолевых ДНК в образцах жидких сред организма вполне заслуживает названия «биопсия».

В Европе первое применение этого метода, который сейчас получил одобрение Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА), представляет собой наглядный пример одного из основных преимуществ жидкой биопсии. Этот метод был использован для обнаружения мутаций, активирующих рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) при немелкоклеточном раке легкого, наличие которых является показателем для назначения таргетного препарата гефитиниба (Иресса®), подавляющего эти мутации.

Ранее гефитиниб назначали больным при наличии данных о мутации EGFR на основании традиционной биопсии.

После проведенных клинических исследований ЕМА расширило перечень показаний для применения этого препарата.

Сейчас он может назначаться и при обнаружении мутации в цирку-

лирующей в крови опухолевой ДНК.

Агентство также одобрило использование набора тест-систем для проведения жидкой биопсии, разработанного компанией Qiagen.

Преимущества этого метода очевидны — на поздних стадиях рака легкого или при его метастатическом варианте (показания для назначения gefitiniba) трудно получить достаточное количество ткани для проведения анализа, и даже если это возможно, традиционная процедура является инвазивной и не подходит для постоянного мониторинга. Жидкая биопсия представляет собой удобную альтернативу, хотя исследования, в результате которых она получила одобрение ЕМА, показали, что традиционная биопсия опухоли дает более точные результаты.

Метод созрел для использования?

Фортуно Чиардиелло, профессор онкологии в Университете Неаполя, недавно избранный президентом Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), считает, что одобрение ЕМА жидкой биопсии для выявления мутаций EGFR свидетельствует о том, что этот метод является достаточно хорошо разработанным. «Сейчас уже очевидно, что циркулирующие ДНК и другие секретируемые опухолью биологические частицы могут использоваться как биомаркеры и служить двум основ-

ным целям, — отмечает он. — Во-первых, присутствие в крови опухолевых ДНК или клеток после удаления первичной опухоли может быть признаком того, что в организме остались микрометастазы. Таким образом, можно выявить пациентов, у которых высок риск рецидива, несмотря на полное удаление опухоли. Во-вторых, жидкая биопсия может использоваться для мони-

торинга эффективности лечения или наблюдения за эволюцией болезни, что представляет особый интерес для научного сообщества. Мы знаем, что большинство опухолей гетерогенны, существуют

их молекулярные разновидности и субклоны, которые могут не обнаруживаться при обычной биопсии, поскольку присутствуют только в отдельных участках опухоли.

Жидкая биопсия может дать более полную картину имеющихся изменений как в первичной опухоли, так и в метастазах, и если мы обнаружим определенные мутации или генные амплификации, то сможем сделать вывод о чувствительности или резистентности опухоли к проводимой терапии, что поможет принять решение о продолжении или прекращении лечения».

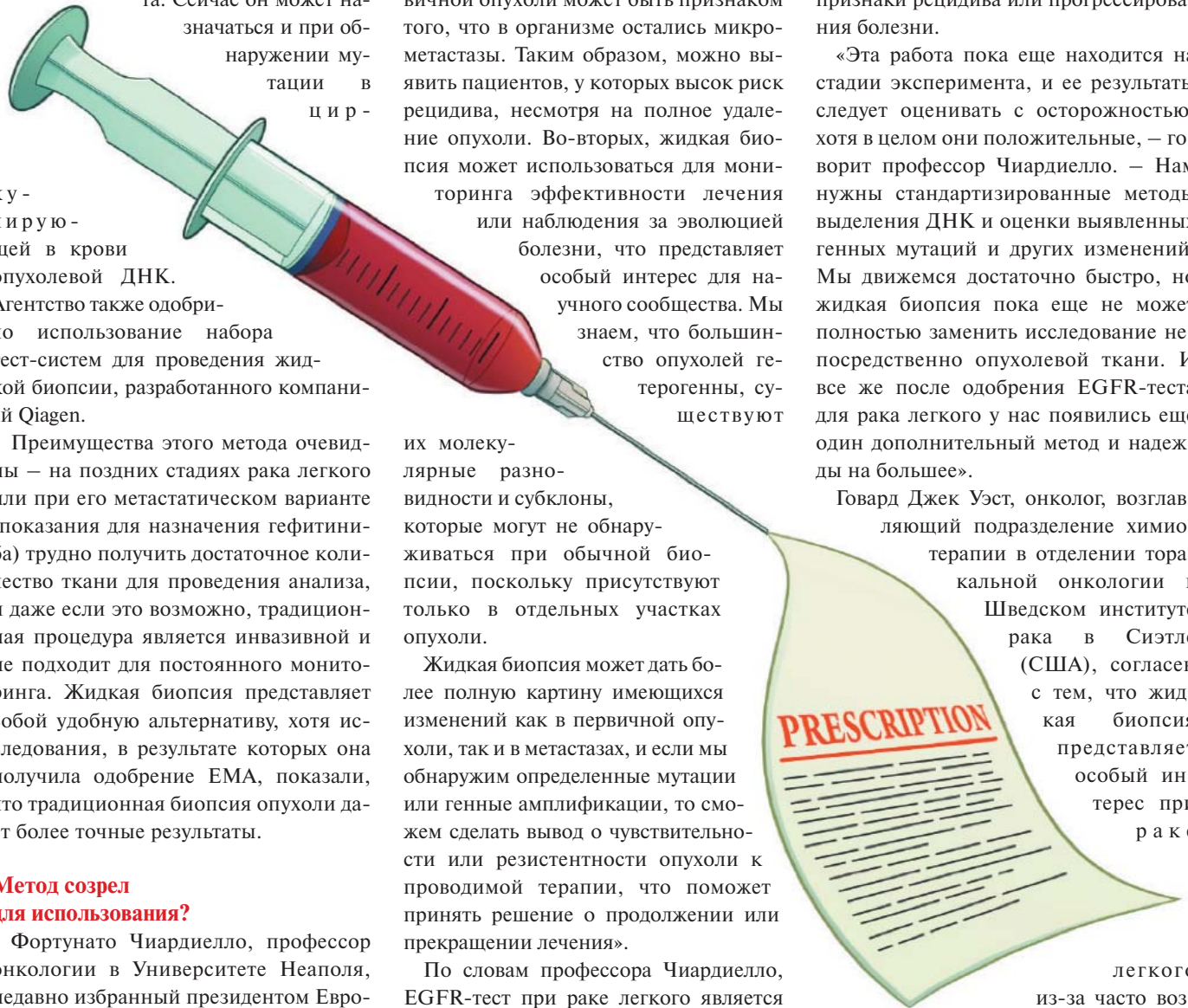
По словам профессора Чиардиелло, EGFR-тест при раке легкого является чем-то вроде моментального снимка, который может показать наличие мутаций, активирующих рост опухолевых клеток в данный момент, в то время как в проводимых сейчас исследованиях ряда опухолей, например метастатического колоректального рака или рака легкого, образцы крови берутся неоднократно на протяжении некоторого времени, чтобы обнаружить изменения,

которые могут свидетельствовать о резистентности к первоначальной терапии еще до того, как появятся другие признаки рецидива или прогрессирования болезни.

«Эта работа пока еще находится на стадии эксперимента, и ее результаты следует оценивать с осторожностью, хотя в целом они положительные, — говорит профессор Чиардиелло. — Нам нужны стандартизированные методы выделения ДНК и оценки выявленных генных мутаций и других изменений. Мы движемся достаточно быстро, но жидкая биопсия пока еще не может полностью заменить исследование непосредственно опухолевой ткани. И все же после одобрения EGFR-теста для рака легкого у нас появились еще один дополнительный метод и надежды на большее».

Говард Джек Уэст, онколог, возглавляющий подразделение химиотерапии в отделении торакальной онкологии в Шведском институте рака в Сиэтле (США), согласен с тем, что жидкая биопсия представляет особый интерес при раке

легкого из-за часто возникающих сложностей при проведении обычной биопсии. Кроме того, актуальным является изучение гетерогенности опухоли. «По мере того как мы все глубже исследуем гетерогенность опухоли, мы все больше понимаем, насколько это серьезная проблема. Пока у нас не было альтернативы, не было и смысла углубляться в эту проблему. Сейчас у нас есть анализ



сыворотки крови, который, может быть, и не является более чувствительным, но недостаток чувствительности может компенсироваться тем, что он позволяет решить проблему гетерогенности опухоли.

Вполне возможно, что с усовершенствованием технологий — как это происходило до сих пор и, вероятно, будет происходить и дальше — проблемы чувствительности будут решены и тесты на основе сыворотки крови окажутся предпочтительными, даже если доступ к ткани не будет ограничивающим фактором. Однако на данном этапе это пока теория».

Профессор Нитзан Розенфельд, руководитель отделения молекулярной диагностики Кембриджской группы исследований рака (Великобритания), объясняет, почему фрагменты ДНК, которые, как полагают, попадают в кровь из отмирающих опухолевых клеток, представляют такой интерес. «Исследования биомаркеров — это сложная задача, поскольку вы не можете быть уверены в том, что объект вашего изучения попал в кровь из опухоли, а не из другой части тела. Если исследуемый материал не является специфичным исключительно для данного рака, вы можете быть введены в заблуждение другими, неопухолевыми клетками». Источником белков и РНК, даже наиболее характерных для рака, могут быть и нормальные клетки: например, источником ПСА является предстательная железа, и совсем не обязательно опухоль предстательной железы, что делает ПСА-тест достаточно спорным.

ДНК в этом смысле уникальна: специфические канцерогенные мутации указывают на то, что источником

именно этой ДНК является опухолевая клетка; если известно, что опухоль имеет характерную мутацию, то можно с уверенностью сказать, что ДНК с такой мутацией, обнаруженная в крови даже на достаточном расстоянии от первичного очага, происходит из этой опухоли».

Однако в крови циркулирует множество других ДНК, попадающих в кровоток из неопухолевых клеток. Профессор Розенфельд указывает, что два миллилитра плазмы могут содержать более десяти тысяч ДНК здоровых клеток и, в некоторых случаях, всего несколько десятков копий опухолевого генома. Он добавляет, что возможность выделения и секвенирования циркулирующих опухолевых ДНК с достаточной чувствительностью и специфичностью является огромным успехом новых технологий в последние несколько лет и делает этот анализ гораздо более практичным источником информации об опухоли, чем циркулирующие целые опухолевые клетки.

ДНК или целые опухолевые клетки

По словам профессора Розенфельда, в крови больных раком молочной железы на поздних стадиях обнаруживается примерно в сто раз больше копий опухолевого генома в виде фрагментов ДНК, чем в виде целых клеток. Он добавляет, что анализировать клетки сложнее. «Клетки гораздо более хрупкие, чем ДНК, которая представляет собой прочную молекулу». Клетки требуют механических методов изоляции и специальной методики их выявления, однако сейчас существует только одна такая система, одобрен-

ная для использования в США, — CellSearch.

Тем не менее циркулирующие опухолевые клетки остаются областью активного исследования, и, вероятно, благодаря разработке новых технологий сейчас они изучены лучше, чем ДНК. Было показано, что при раке молочной железы определенный пороговый уровень циркулирующих клеток является неблагоприятным прогностическим фактором. Кроме того, есть попытки использовать информацию из циркулирующих клеток для того, чтобы отслеживать результаты лечения и генетическую эволюцию опухоли с течением времени, по аналогии с использованием информации из циркулирующих ДНК.

Сторонники использования ДНК и целых клеток ведут споры о том, какой метод лучше. По утверждению Уэста, «нам еще предстоит выяснить, что же является оптимальным материалом для использования — ДНК или целые клетки. Большинство недавних исследований показали утилитарность ДНК, но в конечном итоге победителем будет объявлен тот материал, чувствительность которого окажется выше в более крупных и объективных исследованиях. Кроме того, важно время их кругооборота, которое в идеале должно составлять не более двух недель».

Мощный импульс исследованиям циркулирующих ДНК дала работа группы Берта Фогельштейна из Университета Джонса Хопкинса (США). Хотя о циркулирующих в крови ДНК было известно с конца 40-х годов прошлого века (а о циркулирующих опухолевых клетках — еще с XIX века), другие области, такие как анализ крови для выявле-

«Недостаток чувствительности жидкой биопсии может компенсироваться тем, что она позволяет решить проблему гетерогенности опухоли».

ния внутриутробных патологий плода или вирусных инфекций (например, ВИЧ), подготовили почву для использования анализа ДНК в клинических целях. При этом рак оказался одним из последних объектов.

В 2008 году группа ученых из Университета Джонса Хопкинса опубликовала статью «Циркулирующие мутантные ДНК в оценке динамики развития опухоли», в которой были приведены результаты количественных измерений ДНК у небольшой группы пациентов и было показано, как с помощью метода полимеразной цепной реакции, разработанного группой, известной как BEAMing, можно секвенировать такие ДНК.

Сейчас многие компании (включая компанию Inviva, главным научным консультантом которой является профессор Розенфельд) стремятся производить наборы тест-систем для таких анализов, все выше поднимая планку точности. «На сегодняшний день стандарта не существует, — говорит Уэст. — Я использую тест-систему Guardant 360 (американской фирмы Guardant Health), но я только пытаюсь получить первое представление о том, насколько хорошо она работает. Наш институт заинтересован в проведении исследований, в которых сравнивались бы результаты нескольких компаний, тестирующих сыворотку, с результатами секвенирования нового поколения на основе тканей, которое проводим мы. Сейчас в США нет какой-либо одной компании или теста, которые могли бы считаться стандартными, и я не думаю, что таковые появятся, точно так же как нет какой-либо одной эталонной компании, выполняющей секвенирование нового поколения на основе тканей. Однако я полагаю, что в

ближайшие несколько лет многие крупные исследовательские организации определятся с выбором компании или тест-системы для выявления мутаций на основе анализа сыворотки».

Профессор Чиардиелло предупреждает: эта технология, скорее всего, окажется в руках патоморфологов, часто находящихся под давлением и вынужденных работать в условиях быстрой смены методов исследования молекулярных патологий, что повлечет за собой проблемы, связанные как с контролем качества, так и с доступностью тестов. Инициативы по организации специальных сертифицированных лабораторий для проведения молекулярных тестов на основе анализа тканей, например тестов на выявление мутаций RAS при колоректальном раке (см. Testing the testers. Cancer World. Nov–Dec 2012), могли бы послужить моделью для организации аналогичных лабораторий, выполняющих тесты на основе сыворотки. «Многие пациенты все еще не понимают значения этих тестов», — говорит профессор Чиардиелло, который в этом году помог Международной ассоциации колоректального рака инициировать кампанию «Пройдите тест!», направленную на повышение информированности пациентов о важности молекулярного тестирования.

Диагностический инструмент

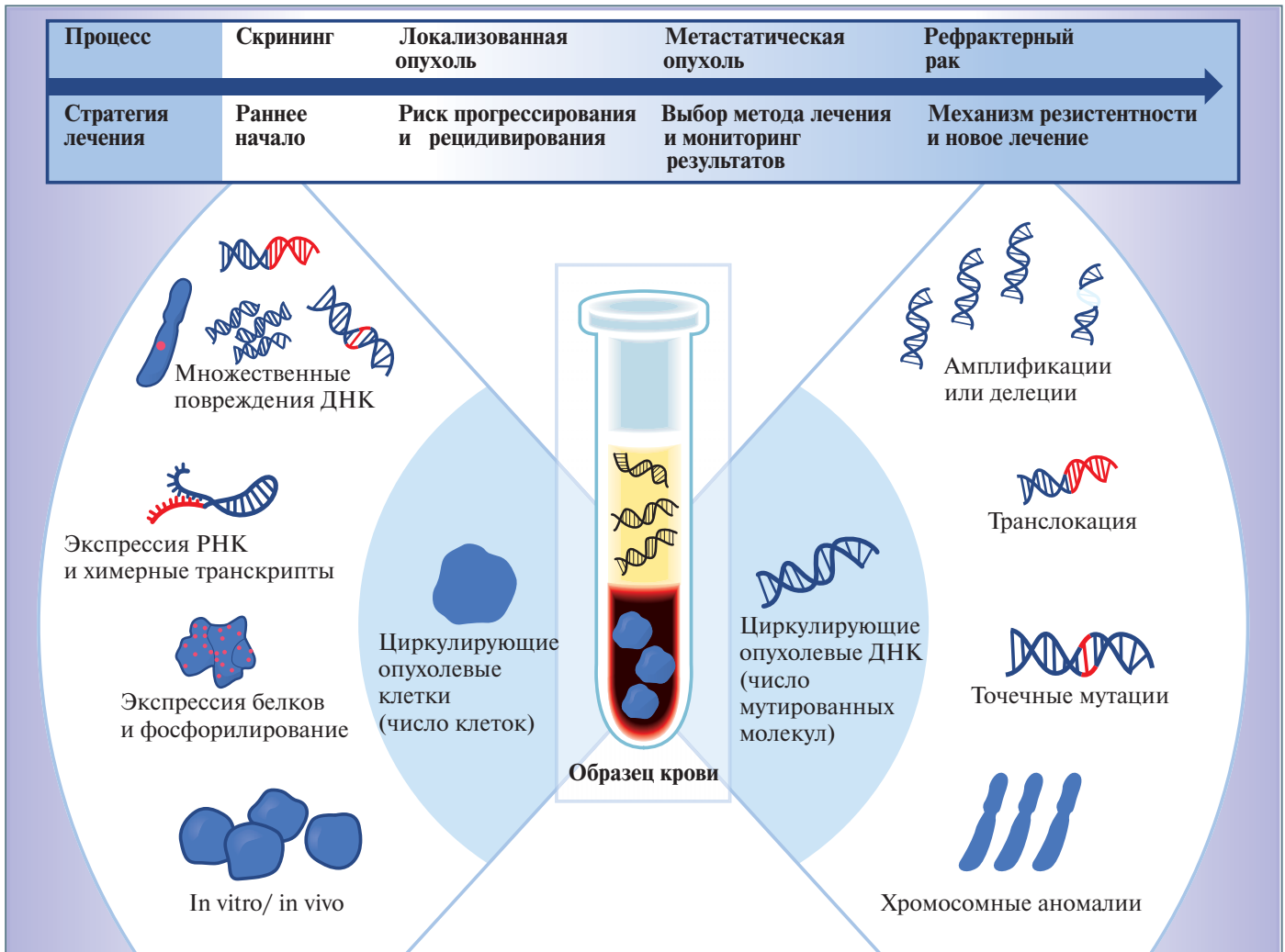
Нитзан Розенфельд согласен с Фортунато Чиардиелло в том, что, хотя циркулирующие ДНК могут быть полезным прогностическим фактором, указывающим на наличие микрометастазов после удаления первичной опухоли, еще больший интерес представляет их потенциал в выявлении эволюции генетического профиля опухоли.

«Быстрее всего сейчас идет разработка методов геномного анализа опухоли на основе образца крови с целью выявления мутаций, для которых существует таргетная терапия, поскольку научное сообщество сейчас заинтересовано в использовании геномики в качестве диагностического инструмента, — говорит профессор Розенфельд. — Взятие образца ткани и его геномный анализ с помощью низкочувствительных методов аналогичен проведению высокочувствительного анализа образца крови, и всегда найдутся отдельные пациенты или группы, для которых оптимальным будет либо один, либо другой метод. Вы пытаетесь получить из образца крови ту же самую информацию, которую вы получили бы из опухолевой ткани».

Но даже в том случае, если не выявлено мутаций, на которые можно воздействовать с помощью таргетной терапии, или если лечение нейтрализовало эти мутации, ДНК могут использоваться в качестве высокочувствительного инструмента для мониторинга болезни, поскольку присутствие даже нескольких молекул может указывать на рак. Профессор Розенфельд добавляет, что геномные методы позволяют провести количественный анализ, на основании которого впоследствии можно получить биомаркер, работающий как классический (например, белковый). Данные пока подтверждают предположение о том, что высокий уровень ДНК является плохим знаком и что с помощью анализа циркулирующих в крови опухолевых ДНК можно обнаружить рецидив опухоли раньше, чем при использовании других методов.

Нитзан Розенфельд обращает внимание на то, что все работы, проводимые после исследований в Университете

«Нам еще предстоит выяснить, что является оптимальным материалом для исследования – ДНК или целые клетки».



Возможность находить и интерпретировать «улики», которые солидные опухоли оставляют в крови и других биологических жидкостях организма, позволит изменить наши подходы к методам выявления рака, помочь выбрать тактику лечения и адекватно оценивать ответную реакцию пациента на проводимую терапию.

(Источник: DA Haber, VE Velculescu. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Cancer Discov.* 2014; 4:650–61. Воспроизведено с разрешения Американской ассоциации по изучению рака)

Джонса Хопкинса, включая работу его собственной лаборатории, в основном посвящены количественному анализу и мониторингу уровней циркулирующих ДНК. И хотя их прогностическая ценность очевидна, мониторинг представляет определенные трудности, поскольку необходимы заранее установленные критерии прогрессирования опухоли, а

для этого нужны рандомизированные клинические исследования.

Между тем лаборатория профессора Розенфельда и некоторые другие сейчас сосредоточили свое внимание на циркулирующих опухолевых ДНК в качестве геномного инструмента для исследования эволюции рака и возникающих при этом мутаций, резистентности к тера-

пии, а также средства ранней диагностики, поскольку геномная информация, полученная в результате анализа жидких сред организма, в сочетании с другими признаками может в этом случае оказаться полезной.

Ключевая статья лаборатории Нитзана Розенфельда была опубликована в журнале *Nature* в 2013 году (Vol 497, p

Больше всего внимание средств массовой информации привлекло сообщение о возможности раннего выявления рака поджелудочной железы.

108–12) под названием «Неинвазивный анализ приобретенной резистентности к противоопухолевой терапии путем секвенирования ДНК, выделенной из плазмы крови». В экспериментальном исследовании наблюдались шесть пациентов с поздней стадией рака молочной железы, яичников или легкого; период наблюдения составлял до двух лет. Геномная эволюция опухолей этих пациентов включала несколько типов мутаций, которые были идентифицированы во время лечения такими препаратами, как паклитаксел, цисплатин, трастузумаб и гефитиниб. Исследователи пришли к выводу: «Последовательный анализ опухолевого генома, выделенного из плазмы, составляет новую парадигму для исследования клоновой эволюции злокачественной опухоли у человека». Позже еще в нескольких исследованиях с участием большего числа пациентов были получены аналогичные результаты.

Влияние на лечение

Влияние этих результатов уже ощущается в клинической практике, по крайней мере в некоторых исследовательских институтах. Хорошим примером является работа группы Герхардта Аттарда из Института исследований рака в Лондоне, где жидкая биопсия используется для коррекции лечения некоторых больных. Исследования мужчин с поздней стадией рака предстательной железы, которые после развития резистентности к первоначальной гормонотерапии получали комбинированную терапию абиратероном (ингибитор ферментов, который снижает уровень тестостерона) в сочетании с преднизолоном (стероид, уменьшающий воспаление), показали, что примерно у каждого пятого пациента

возникает рецидив, поскольку в какой-то момент у них появляются мутации андрогенных рецепторов, которые активируются этим стероидом.

«Это уже реальное влияние на выбор терапии. Сейчас мы проводим исследование, в которых отменяем преднизолон, как только обнаруживаем в образце крови эти аномалии. Важно отметить, что преднизолон является очень эффективным препаратом и работает, по крайней мере первоначально, у большинства мужчин. Таким образом, это пример того, как рак адаптируется, превращая у небольшого числа пациентов отличное лекарство в стимулятор заболевания», — говорит Герхардт Аттард.

Помимо непосредственного использования в клинической практике, исследование группы Герхардта Аттарда позволили получить важную информацию об эволюции рака предстательной железы на поздних стадиях и сложных путях возникновения генетических аномалий, часть из которых описана в их статье «Динамика опухолевых клонов при летальном раке предстательной железы», где под клоном подразумевается группа клеток с одинаковыми изменениями (Sci Trans Med. 2014;6:254).

В этой работе анализируются различные аномалии ДНК. «Мы не ограничиваемся только анализом мутаций, мы разработали подход, позволяющий исследовать изменения в количестве копий — как амплификации, так и делеции», — говорит Герхардт Аттард. Его группа обнаружила циркулирующие в крови различные группы клонов, и это служит подтверждением того, что летальный рак предстательной железы представляет собой гетерогенную опухоль, состоящую из множества

различных клонов. «Вариации и динамические изменения в ДНК, выделенных из кровотока, дают пищу для размышлений», — добавляет ученый. Эти исследователи также обнаружили, что изменения, которые до этого считались ранними, «инициирующими» рак предстательной железы, подобно мутациям гена APC (аденоматозного полипоза толстой кишки) при колоректальном раке, на самом деле происходят позже.

Герхардт Аттард заключает, что основным практическим аспектом такого геномного исследования должна стать его связь с лечением: «Клиническая практика коренным образом изменится благодаря открытиям, позволяющим использовать подобные тесты для того, чтобы сделать выводы о потенциальной пользе конкретного лечения для пациента».

С ним соглашается Джек Уэст, добавляя, что новые препараты, вероятно, будут стимулировать развитие этого направления в области лечения рака легкого и что существующие барьеры будут сняты в ближайшие два-три года. «Сейчас нет насущной необходимости менять стандарт лечения из-за повторной биопсии, но это изменится с внедрением ингибиторов третьего поколения, мерелитиниба и роцилетиниба, для лечения больных с мутациями EGFR и приобретенной резистентностью к существующей терапии. Для назначения этих препаратов необходимо подтверждение мутации T790M — вторичной мутации, которая ограничивает эффективность таких ингибиторов EGFR, как гефитиниб. Все это будет способствовать востребованности, а следовательно, и созданию рынка для тест-систем на основе сыворотки. Еще одним препят-

ствием является недостаточное количество крупномасштабных исследований, подтверждающих чувствительность и надежность этих тестов, но сейчас результаты таких исследований уже начали появляться, и это продолжится в ближайшие год-два».

Сейчас о жидкой биопсии много говорят, создаются совместные проекты, такие как Cancer-ID – поддерживаемый Европейской инициативой инновационной медицины частно-государственный консорциум, целью которого является признание ДНК, РНК и клеток в качестве опухолевых биомаркеров, выделяемых из крови. Научными руководителями консорциума являются Клаус Пантель из Медицинского центра университета Гамбург-Эппендорф (Германия) и Леон Терстаппен из Университета Твенте (Нидерланды), разработавший CellSearch. Леон Терстаппен говорит, что эта работа будет продолжением его проекта CTC (Circulating Tumour Cells) Trap, который, как следует из названия, занимается выделением и изучением циркулирующих опухолевых клеток

(см.: www.utwente.nl/tnw/ctctrap и www.cancer-id.eu).

В США Национальный институт здоровья недавно сообщил об исследовании потенциала циркулирующих ДНК в прогнозировании рецидивов наиболее распространенного типа лимфомы. Но больше всего внимание средств массовой информации привлекло сообщение о возможности раннего выявления рака поджелудочной железы. Исследователи обнаружили белок, связанный с циркулирующими опухолевыми экзосомами (пузырьками, содержащими белки, ДНК и другие нуклеиновые кислоты), и смогли выделить эти экзосомы, несущие мутации KRAS, характерные для рака поджелудочной железы, с абсолютной специфичностью и чувствительностью у пациентов как на поздней, так и на ранней стадии заболевания (Nature. 2015, doi:10.1038/nature14581).

В исследовании участвовали всего пять пациентов с начальной стадией рака, и поэтому вопрос о проведении скринингового теста с целью раннего

выявления опухоли остается открытым, поскольку на практике возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты, что может привести к ненужным хирургическим операциям с высоким риском; кроме того, пятилетняя выживаемость при раке поджелудочной железы, даже обнаруженном на ранней стадии, все еще составляет менее двадцати процентов.

Тем не менее научное сообщество возлагает большие надежды на использование жидкой биопсии для скрининга и ранней диагностики, особенно в группах высокого риска для данной формы опухоли. Некоторые исследователи считают, что именно диагностический потенциал жидкой биопсии представляет наибольший интерес, даже несмотря на быстрый прогресс в использовании этого метода для выбора и коррекции лекарственной терапии. Немаловажным является и то, что жидкая биопсия может помочь нам лучше понять процессы прогрессирования и метастазирования злокачественных опухолей. ■

Как справиться с токсическими проявлениями новых ингибиторов тирозинкиназы?



Перечень онкологических заболеваний, для лечения которых используются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), постоянно растет, и врачи должны обладать информацией о потенциально серьезных побочных эффектах этих препаратов и знать, как смягчить их, обеспечив при этом максимальную пользу для своих пациентов.

За последние пять лет многие ИТК были одобрены в качестве препаратов для лечения различных форм злокачественных опухолей (рис. 1). Эти препараты подавляют активность ферментов-киназ, которые

действуют, «включая» и «выключая» разнообразные клеточные процессы: пролиферацию, апоптоз, метаболизм и транскрипцию.

Различные классы ИТК, действующие на отдельные рецепторы, как

правило, ассоциируются со специфическими видами токсичности (рис. 2).

■ Ингибирование рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) обычно сопровождается кожными высыпаниями, диареей, воспалением слизистых оболочек (мукозитом) и, реже, пневмонитом.

■ Ингибирование рецепторов

сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) приводит к гипертензии, протеинурии, плохому заживлению ран, ладонно-подошвенному синдрому (ЛПС), а также к некоторым сосудистым осложнениям, например артериальной тромбоэмболии и дисфункции левого желудочка сердца (ДЛЖС).

■ Ингибирование рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) связано с диареей и сыпью — самыми частыми проявлениями токсичности ИТК — и также может вызвать ДЛЖС.

■ Ингибирование киназы анапластической лимфомы (ALK) чаще всего ассоциируется с желудочно-кишечными симптомами, такими как тошнота, рвота и диарея, некоторыми отклонениями в лабораторных показателях, например повышенными уровнями аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), реже с пневмонитом.



Европейская школа онкологии: онлайн-конференция

Европейская школа онкологии проводит еженедельные онлайн-конференции, участникам которых предоставляется возможность обсудить ряд актуальных вопросов с ведущими европейскими экспертами. Одна из таких конференций выбирается для публикации в каждом номере журнала *Cancer World*. В этом номере Мафалда Оливейра из Онкологического института Валь д'Эброн (Барселона) делает обзор наиболее частых побочных эффектов новых ингибиторов тирозинкиназы и рассматривает возможности обеспечения оптимального качества жизни для пациентов, проходящих лечение этими препаратами.

Под редакцией Сьюзен Майор

■ Ингибирование BCR-ABL-киназы часто вызывает цитопению, а также сердечно-сосудистую патологию и гипотиреоз.

Проявления токсичности ингибиторов EGFR

Сыпь, диарея и мукозит являются распространенными побочными эффектами лечения ингибиторами EGFR, причем сыпь встречается наиболее часто. Анализ различных побочных эффектов по результатам исследования LUX-LUNG 3, которое привело к одобрению афатиниба для лечения немелкоклеточного рака легкого, продемонстрировал, что у 89% пациентов, получавших этот препарат, развилась сыпь, причем у 16% – 3-й степени и выше (JCO. 2013;31:3327–33). Другими побочными эффектами были: диарея (95% пациентов), стоматиты (72%), паронихия (57%) и сухость кожи (29%).

Кожная сыпь при лечении ингибиторами EGFR

Поскольку кожная сыпь часто встречается при использовании ИТК, врачи должны быть подготовлены к этому и хорошо представлять себе все варианты кожных проявлений, для того чтобы повысить качество жизни больных при сохранении эффекта терапии.

На рис. 3 представлены некоторые виды сыпи, возникающей при лечении ингибиторами EGFR, а в табл. 1 дается их классификация. Сыпь может быть угревидной, или гнойничковой (см. рис. 3, А); она может иметь более генерализованный характер и быть макулопапулезной (см. рис. 3, Б). Воздействие солнечных лучей может привести к появлению светочувствительной сыпи (см. рис. 3, В). Угревидная сыпь является самым распространенным видом сыпи при лечении ингибиторами EGFR. Она представляет собой папулы или пустулы (гнойнички), расположенные обычно на волосистой ча-

Ленватиниб* (февраль 2015)	Дифференцированный поздний рак щитовидной железы, устойчивый к I ³¹
Нинтеданиб (октябрь 2014)	Немелкоклеточный рак легкого (в сочетании с доксетациелом, вторая линия)
Церитиниб* (апрель 2014)	ALK + метастатический немелкоклеточный рак легкого при прогрессировании или низкой чувствительности к кризотинибу
Афатиниб* (июль 2013)	Немелкоклеточный рак легкого с мутациями EGFR – делеция в 19-м экзоне / субституция в 21-м экзоне – L858R
Понатиниб* (декабрь 2012)	Хронический миелоидный лейкоз (хроническая фаза, фаза акселерации и фаза бластного криза); Ph+ острый лимфобластный лейкоз, резистентные к другим ИТК (особенно хронический миелоидный лейкоз с мутацией T3150)
Кабозантиниб* (ноябрь 2012)	Метастатический медуллярный рак щитовидной железы
Бозутиниб* (сентябрь 2012)	Ph+ хронический миелоидный лейкоз (хроническая фаза, фаза акселерации и фаза бластного криза) при резистентности или низкой чувствительности к другим ИТК, включая иматиниб
Регорафениб* (сентябрь 2012)	Колоректальный рак, поздняя линия
Акситиниб* (январь 2012)	Поздняя почечноклеточная карцинома, вторая линия
Руксолитиниб* (ноябрь 2011)	Миелофиброз среднего/ высокого риска; истинная полицитемия при прогрессировании или нетолерантности к гидроксимочевине
Валдетаниб* (апрель 2011)	Местнораспространенный/метастатический медуллярный рак щитовидной железы (особенно при мутации RET)

* – одобрены также Европейским агентством лекарственных средств (EMA).

Источник: www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm279174.htm (6 October 2015) (адаптировано).

Рис. 1. ИТК, одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) за последние пять лет, и показания к их применению

сти головы, верхней части груди и на спине. Ее проявления ослабевают со временем даже при продолжении лечения и полностью исчезают, когда лечение прекращается.

Все токсические реакции, отмеченные в ходе клинических исследований,

оценивались в соответствии с документом, разработанным Национальным институтом рака (США) «Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)». Согласно документу в качестве основного критерия для определения степени токсичности используют

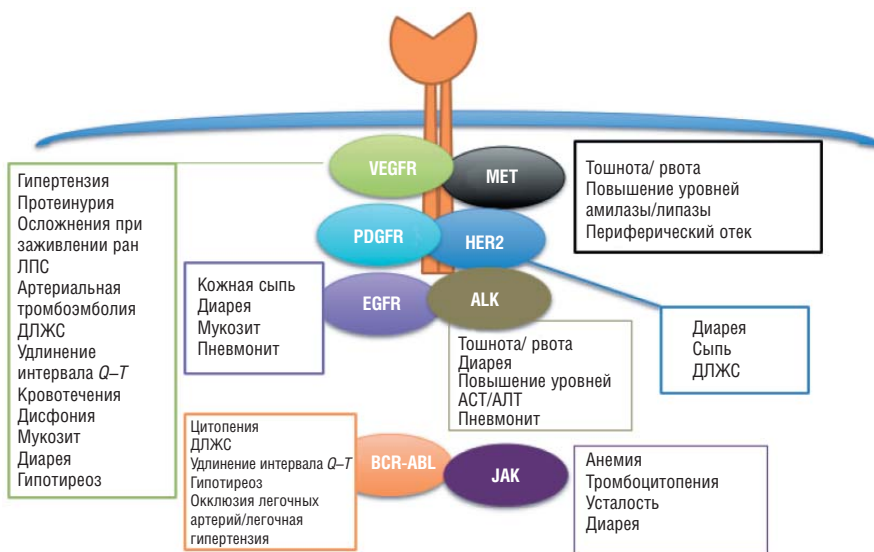


Рис. 2. Проявления токсичности, связанные с различными мишенями ИТК



Таблица 1. Виды и степень кожной токсичности при лечении ингибиторами EGFR

1-я степень	Папулы, или гнойнички, или и то и другое, покрывающие менее 10% поверхности тела, которые могут сопровождаться или не сопровождаться зудом и болезненностью
2-я степень	Папулы, или гнойнички, или и то и другое, покрывающие от 10 до 30% поверхности тела, которые могут сопровождаться или не сопровождаться зудом и болезненностью Психосоциальные проблемы Ограничены возможности повседневных сложных действий по самообслуживанию
3-я степень	Папулы, или гнойнички, или и то и другое, покрывающие более 30% поверхности тела, которые могут сопровождаться или не сопровождаться зудом и болезненностью Ограничены возможности самообслуживания в повседневной жизни Локальные вторичные инфекции; показаны пероральные антибиотики
4-я степень	Папулы, или гнойнички, или и то и другое, покрывающие любую площадь поверхности тела, которые могут сопровождаться или не сопровождаться зудом и болезненностью с обширными участками вторичной инфекции, требующими назначения антибиотиков внутривенно Угрожающие жизни последствия
5-я степень	Смерть

Источник: Общие терминологические критерии для обозначения нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 4.0 (адаптировано).

Рис. 3. Виды сыпи

площадь пораженных участков тела: до 10% – 1-я степень; 10–30% – 2-я степень, при которой могут наблюдаться и другие симптомы; более 30% – 3-я степень, при которой ограничена способность к самообслуживанию и которая может сопровождаться локальной инфекцией.

Однако использование этих критериев для классификации сыпи, возникающей при лечении ингибиторами EGFR, связано с некоторыми ограничениями. Они в основном базируются на определении площади пораженных участков тела (при использовании ингибиторов EGFR сыпь появляется на лице, волосистой части головы и верхней части туловища) и не учитывают тяжесть осложне-

ний, таких как мокнутие, жжение, образование корки или обезображивающий эффект. Все эти факторы также очень важны, и их необходимо учитывать как при выборе препарата, так и для принятия решения о прекращении лечения или изменении дозы.

До начала терапии ингибиторами EGFR следует принять профилактические меры, которые позволят уменьшить риск развития сыпи. Сухие участки кожи необходимо увлажнять дважды в день, так как хорошая гидратация может предотвратить образование сыпи. Пациентам следует проводить меньше времени на солнце и использовать солнцезащитные кремы с защитным фактором не ниже 15: это по-

может избежать появления светочувствительной сыпи. Пациентам рекомендуется также отказаться от употребления косметической продукции, которая сушит и раздражает кожу, например от мыла и парфюмерии на основе спирта.

На рис. 4 приведены схемы лечения сыпи, вызванной приемом ингибиторов EGFR. Дозы ИТК следует снижать только при появлении сыпи 3-й степени. При сыпи 1-й и 2-й степени обычно продолжают то же лечение, применяя для облегчения состояния местные средства. При незначительных высыпаниях дополнительного вмешательства может и не потребоваться, однако гидрокортизон для местного применения

или клиндамицин являются разумным выбором при лечении сыпи 1-й степени. Эти же препараты следует назначать для лечения сыпи 2-й степени; кроме того, необходимо рассмотреть возможность назначения пероральных антибиотиков (доксциклина или миноциклина), если у пациента есть гнойники и существует риск вторичной инфекции. Аналогичное местное лечение и назначение пероральных антибиотиков используют при сыпи 3-й степени, добавляя короткий курс пероральных глюкокортикоидов (обычно 10–14 дней) в том случае, если сыпь серьезно беспокоит пациента. Пациенты с сыпью, вызванной приемом ингибиторов EGFR, должны пройти повторный осмотр через две-три недели после начала лечения, и, если эффекта нет, следует перейти к следующей ступени терапии.

Ингибиторы EGFR имеют длительный период полувыведения, поэтому лечение побочных кожных проявлений должно продолжаться до полного их исчезновения, даже если прием ингибиторов уже прекращен или доза снижена. Когда проявления сыпи уменьшатся до 1-й степени или полностью исчезнут, следует возобновить прием ингибиторов или вернуться к первоначальной дозе препарата; подобная тактика ведения пациентов с побочными кожными реакциями позволит свести к минимуму проявления данной формы токсичности.

Диарея при приеме ингибиторов EGFR

Диарея – еще одно проявление токсичности, связанной с приемом ингибиторов EGFR. Анализ различных вариантов токсичности при использовании препарата вандетаниб, представленный в исследовании ZETA, показал, что диарея была самым частым побочным эффектом и наблюдалась у 56% пациентов, при этом диарея 3-й степени и выше присутствовала у 11% (JCO. 2011;30:134–41). Важно, что диа-

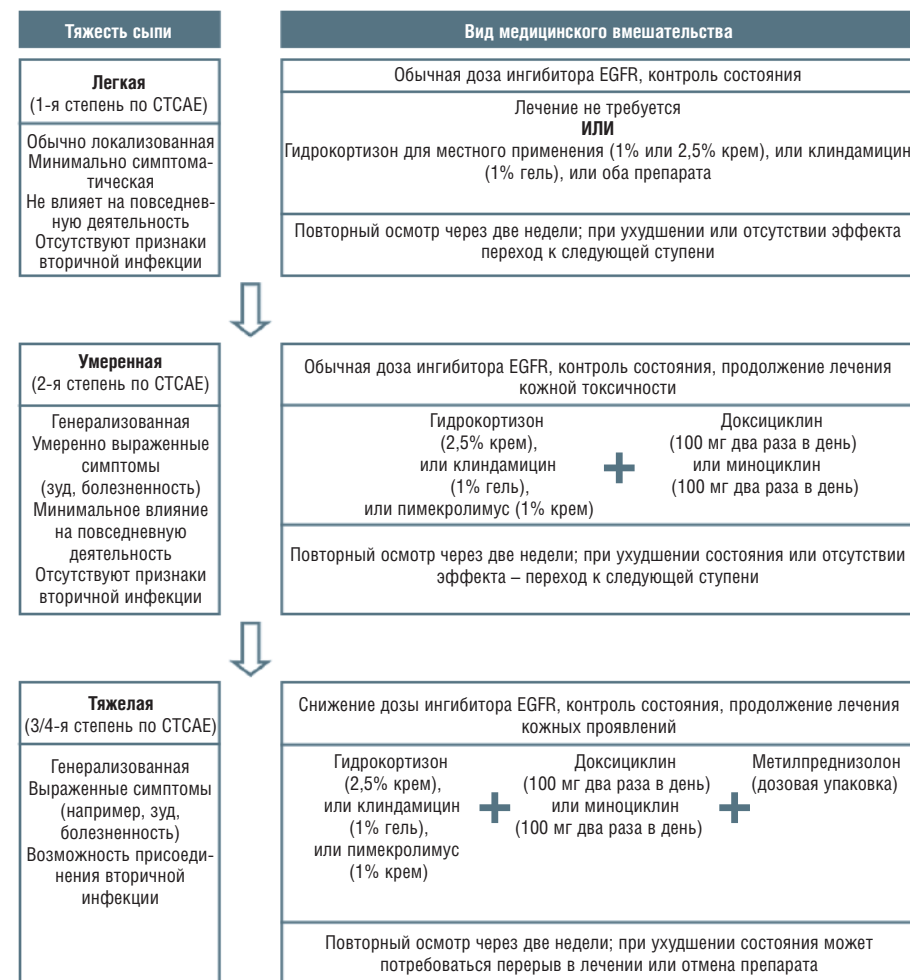


Рис. 4. Схема лечения сыпи, вызванной приемом ингибиторов EGFR

рея у пациентов, получающих лечение вандетанибом, может иногда сопровождаться колитом.

Вандетаниб может также ассоциироваться с удлинением интервала Q–T, поэтому важно контролировать уровень электролитов в крови и электрокардиограммы у пациентов с профузной диареей, чтобы убедиться, что у них нет нарушений, способных привести к другим нежелательным эффектам.

Первым шагом в лечении должно быть установление возможных альтернативных причин диареи, таких как

другие препараты, принимаемые пациентом (например, слабительные средства или антибиотики); рацион с избытком пищевых волокон или лактозы; желудочно-кишечные инфекции.

Диарея, связанная с приемом ингибиторов EGFR, обычно легкая или умеренная, и, чтобы избежать снижения дозы или отмены ИТК, важно своевременно начать ее лечение. Лечение обычно такое же, как при диарее, вызванной химиотерапией. При появлении легкой диареи назначают препараты, снижающие моторику кишечника, например



Таблица 2. Схема лечения орального мукозита, вызванного приемом ингибиторов EGFR

Мукозит	Лечение
Легкий (1-я степень)	Поддерживается обычная доза ингибиторов EGFR. Триамцинолон в виде пасты два-три раза в день при необходимости
Умеренный (2-я степень)	Поддерживается обычная доза ингибиторов EGFR. Триамцинолон в виде пасты два-три раза в день при необходимости И эритромицин 250–350 мг в день перорально ИЛИ миноциклин 50 мг в день
Тяжелый (3-я степень)	Временное прекращение приема ингибиторов EGFR (на две-четыре недели). При улучшении (2-я степень или ниже) – возобновление приема ингибиторов EGFR в дозе, определяемой врачом; затем, при отсутствии ухудшения, дозу увеличивают. При отсутствии улучшения ингибиторы EGFR отменяют. Мазь клобетазол два-три раза в день при необходимости И эритромицин 500 мг в день перорально ИЛИ миноциклин 100 мг в день

Источник: В. Melosky et al. *Curr Oncol.* 2015;22:123–32.

Рис. 5. Примеры проявлений мукозита

лоперамид; кроме того, пациентам рекомендуется избегать пищи, которая может вызвать соответствующие симптомы, и соблюдать диету BRAT (Bananas, Rice, Apple sauce and Toast – бананы, рис, яблочное пюре и тосты). Для уменьшения риска обезвоживания пациентам также советуют выпивать не менее трех литров жидкости в день.

Если при приеме до 20 мг лоперамида в день диарея не прекращается, пациентам следует обратиться в клинику для повторной оценки состояния. Пациентам с рефрактерной диареей 2-й и 3-й степени может потребоваться перерыв в приеме ИТК до полного исчезновения симптомов. Для контроля диареи также возможно снижение дозы ИТК. Если после уменьшения дозы или отмены ИТК диа-

рея не прекращается, в некоторых случаях возможно назначение октреотида (хотя такая необходимость возникает очень редко и данных в пользу применения этого препарата пока недостаточно).

Мукозиты при приеме ингибиторов EGFR

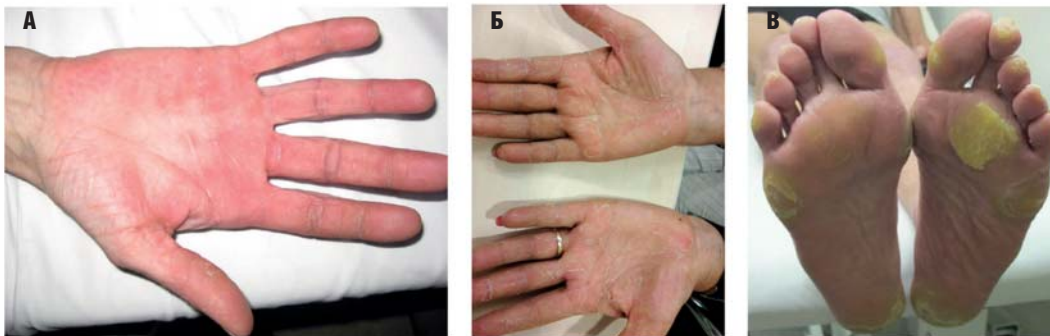
Воспаление слизистой оболочки ротовой полости (мукозит) – еще один распространенный побочный эффект, связанный с приемом ингибиторов EGFR. В исследовании LUX-LUNG 3 при использовании афатиниба у 72% больных наблюдался мукозит, в том числе у 8,7% – мукозит 3-й степени и выше (JCO. 2013;31:3327–34). На рис. 5 представлены примеры проявлений мукозита, а в табл. 2 приводится схема его лечения.

Соблюдение некоторых общепринятых профилактических мер чрезвычайно полезно при лечении мукозита. До начала лечения пациентов необходимо проинструктировать по поводу гигиены полости рта. Зубы и язык следует чистить щеткой с мягкой щетиной; кроме того, необходимо пользоваться зубной нитью и полоскать рот физиологическим раствором.

Оральный мукозит обычно начинается с ощущений покалывания в ротовой полости, усиливается чувствительность при приеме пищи и жидкости, затем появляются язвочки. Мукозит 1-й степени сопровождается незначительным проявлением симптомов; при 2-й степени развивается болезненность, но она не препятствует приему пищи; больные с

Таблица 3. Дерматологическая токсичность, вызванная приемом ингибиторов VEGFR

1-я степень	2-я степень	3-я степень
Незначительные кожные проявления или дерматиты (эритема, отек или гиперкератоз), не причиняющие боли	Кожные проявления (шелушение, волдыри, кровоточивость, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие возможности повседневной инструментальной деятельности	Кожные проявления (шелушение, волдыри, кровоточивость, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие возможности самообслуживания



Источник: Общие терминологические критерии для обозначения нежелательных явлений (CTCAE), версия 4.0 (адаптировано). Фото предоставлены Зигмундом Зегертом и Эриком Ван Кутземом и взяты из: V.McLellan et al. *Ann Oncol.* 2015. doi10:1093/annonc/mdv244, с разрешения Oxford University Press.

Рис. 6. Примеры проявлений кожной токсичности

3-й степени мукозита испытывают сильную боль, мешающую приему пищи и жидкости.

При появлении первых симптомов мукозита пациентам рекомендуются полоскания ротовой полости каждые два-три часа. При мукозите 1-й степени для полоскания подойдет раствор поваренной соли или соды; при 2-й степени следует использовать пасту триамцинолон два-три раза в день, а также растворы для полоскания, содержащие кортикостероиды, которые эффективны при появлении язвенных поражений. Если же развивается мукозит 3-й степени, прием ингибиторов EGFR обычно прекращают на срок от двух до четырех недель. В таких случаях показано применение пероральных антибиотиков и полосканий,

содержащих кортикостероиды и антибиотики. При 3-й степени мукозита, связанной с выраженной болезненностью, может возникнуть необходимость назначения обезболивающих.

Токсические реакции, связанные с приемом ингибиторов VEGFR

Распространенными побочными эффектами приема ингибиторов VEGFR являются ЛПС, гипертензия, ДЛЖС, повышенные уровни ферментов печени.

Ладонно-подошвенный синдром

В исследовании CORRECT (использование регорафениба при колоректальном раке) ЛПС отмечался у 47% больных, 3-я степень и выше – у 17%

(Lancet. 2013;381:303–12). Еще один ингибитор VEGFR – кабозантиниб, – по данным исследования МТС, вызывал ЛПС у 50% пациентов (JCO.2013; 31:3639–46). ЛПС, связанный с приемом ингибиторов VEGFR и другими видами таргетной терапии, имеет специфические характеристики, отличающие его от ЛПС при традиционной цитотоксической химиотерапии.

При ЛПС, вызванном терапией ИТК, пациенты обычно жалуются на дизестезию, ощущение покалывания, которое через несколько дней переходит в жжение. У пациентов развивается двусторонняя болезненная эритема и появляются крупные волдыри, на месте которых затем образуются участки гиперкератоза, при этом боль может

быть совершенно непропорциональным клиническим проявлениям кожных реакций. Симптомы ЛПС обычно появляются на участках тела, испытывающих давление, таких как ладони и подошвы стоп, особенно пяточные области, а также на коже запястий и локтей. На рис. 6 и в табл. 3 представлены примеры проявлений кожной токсичности: от минимальных кожных изменений и легкой эритемы (см. рис. 6, А) до тяжелого гиперкератоза и болезненных эритематозных участков, характерных для 3-й степени токсичности (см. рис. 6, В).

ЛПС обычно развивается рано, в течение первых четырех недель после начала лечения регорафенибом, чаще в первые две недели. ЛПС не угрожает жизни, но может существенно снизить ее качество, поэтому важно сразу же начать лечение. Это позволит уменьшить тяжесть и продолжительность клинических проявлений ЛПС. Тщательный контроль токсических кожных реакций особенно важен в течение первых двух циклов терапии. В первые четыре-шесть недель контроль проводится еженедельно, и лечение должно назначаться при появлении первых легких признаков ЛПС.

При лечении ЛПС 1-й степени следует поддерживать достаточный уровень гидратации кожных покровов. Просто высокая влажность воздуха в данном случае не поможет. При прогрессировании симптомов (2-я степень) лечение ИТК может быть в некоторых случаях прекращено. Проявления гиперкератоза необходимо контролировать, кожа должна быть увлажненной, а с ощущениями дискомфорта можно бороться с помощью анальгетиков. При ЛПС 3-й степени целью лечения является облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациента. Для каждого ИТК существуют свои рекомендации относительно прекращения лечения или снижения дозы препарата; этим же рекомендациям важно

следовать и для минимизации симптомов проявления ЛПС.

Гипертензия при приеме ингибиторов VEGFR

Гипертензия – самое распространенное проявление кардиотоксичности, связанной с применением некоторых ингибиторов VEGFR, таких как акситиниб и ленватиниб. В исследовании SELECT ленватиниб вызвал данный побочный эффект у 68% пациентов (NEJM. 2015;372:621–30). Обычно гипертензия развивается рано, в течение первых трех-четырех недель после начала лечения.

До начала терапии ИТК необходим контроль артериального давления (АД) пациента примерно в течение недели. Во время первого курса терапии измерять АД следует еженедельно, в дальнейшем – каждые две-три недели, а при необходимости и чаще. Гипертензия не должна являться поводом для прекращения лечения, но если гипертензия 2-й и 3-й степени плохо поддается коррекции, лечение можно прервать до тех пор, пока АД не стабилизируется.

Пациентам с I стадией гипертензии, а также тем, у кого диастолическое давление увеличивается более чем на 20 мм рт. ст., рекомендуется антигипертензивная терапия и, при необходимости, снижение дозы ИТК или назначение второго антигипертензивного препарата для приведения показателей АД в соответствие с клиническими рекомендациями.

Дисфункция левого желудочка сердца при приеме ингибиторов VEGFR

ДЛЖС чаще встречается при лечении сунитинибом и сорафенибом, но может развиваться и при использовании акситиниба. В связи с этим может потребоваться измерение фракции выброса левого желудочка в начале терапии, однако оптимальное время для контроля сердечной функции при приеме этих препаратов еще не установлено.

Пациента следует подробно расспросить о наличии потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, что может послужить показанием для оценки фракции выброса левого желудочка до начала лечения. При появлении симптомов, а также при снижении фракции выброса до 50% и менее или более чем на 10% от исходного значения необходимо сделать перерыв в лечении или уменьшить дозу. При лечении таких пациентов важно поддерживать тесный контакт с кардиологом. Показатели фракции выброса обычно возвращаются к исходному значению после окончания терапии.

Повышение уровней ферментов печени

Многие ИТК вызывают повышение уровней АСТ и АЛТ. Первым шагом в лечении является исключение альтернативных причин, таких как применение других препаратов или наличие инфекций. Контроль уровня ферментов печени должен осуществляться на протяжении всего лечения, измерения АСТ и АЛТ проводятся перед каждым курсом терапии. При необходимости делается перерыв в лечении или снижается доза ИТК.

Пневмонит, вызванный приемом ингибиторов ALK

Прием ингибиторов ALK может вызывать неинфекционный пневмонит. Это не очень распространенное осложнение, но в некоторых случаях оно может иметь важное значение. В фазе I клинических исследований церитиниба, которые привели к его ускоренному одобрению, пневмония и пневмонит были самыми частыми побочными эффектами, из-за которых прекратили лечение более 1% пациентов (NEJM. 2014; 370:1189–97).

При раке легкого иногда бывает трудно определить, вызван ли пневмонит лечением, или это проявление самого заболевания, но врач должен знать о потенциальной связи пневмонита с прие-

мом ингибиторов ALK и учитывать ее при назначении препарата.

Диагноз неинфекционного пневмонита, вызванного ингибиторами ALK, ставится на основе исключения других заболеваний, которые могут сопровождаться аналогичными симптомами, включая одышку и кашель. Руководство по лечению рекомендует:

- Исключить другие причины респираторных нарушений: инфекции; профессиональные и иные внешние воздействия; заболевания органов дыхания, такие как астма; системные заболевания.

- Обследование: компьютерная томография грудной клетки; бронхофиброскопия для исключения инфекционных

заболеваний; измерение диффузионной способности легких с помощью окиси углерода (если известны ее исходные значения).

- Лечение – прекращение терапии ингибиторами ALK. Назначение кортикостероидов и поддерживающего лечения: бронходилататоров, кислородной терапии, искусственной вентиляции легких.

- Для цедирианиба: рекомендуется прекратить лечение в случае развития пневмонита любой степени.

Гематологическая токсичность при приеме ингибиторов ABL и JAK

Ингибиторы ABL и JAK часто вызывают тромбоцитопению, анемию и

нейтропению. В клинических исследованиях бозутиниба (фаза I/II) тромбоцитопения наблюдалась у 42% пациентов, анемия – у 28% (Blood. 2014;123:1309–18).

Эти токсические реакции требуют уменьшения дозы или временного прекращения лечения. В специальных клинических руководствах по применению понатиниба и бозутиниба указывается, в каких случаях необходима коррекция дозировки или приостановка лечения. Некоторым больным требуется переливание крови или факторов роста, но обычно уменьшения дозы бывает достаточно для устранения этого вида токсичности. ■

Основные выводы: предотвращение и лечение побочных эффектов терапии ИТК

- Побочные явления токсичности, вызванные новыми и ранее известными ИТК, обычно можно предсказать, поскольку определенные ИТК связаны со специфическими видами токсичности (например, сыпь при лечении ингибиторами EGFR или гипертензия при лечении ингибиторами VEGFR).
- Зная, какие побочные эффекты вызываются теми или иными ИТК, мы можем уменьшить тяжесть их проявлений, предотвратить их развитие или своевременно начать лечение, что поможет улучшить качество жизни больных.
- Важно поддерживать постоянный контакт с пациентами, прислушиваться к их жалобам и подробно расспрашивать о потенциальных побочных эффектах.
- Основные направления в лечении токсичности, связанной с приемом ИТК, – интенсивная поддерживающая терапия, регулирование дозы препарата и, в случае необходимости, ее уменьшение.

Марк Бейшон



Рак молочной железы на поздних стадиях:

можно ли поддерживать хорошее качество жизни?

По мере того как болезнь прогрессирует, поддерживать хорошее качество жизни становится все труднее. Защитники интересов пациентов считают, что на протяжении длительного времени многие потребности больных удовлетворялись не полностью. Они стараются донести до медицинского персонала свои проблемы и пытаются решить, как изменить ситуацию в лучшую сторону.

Качество жизни является важным для любого, кто страдает хроническим заболеванием, но онкологические больные имеют особые потребности, не все из которых учитываются в достаточной мере.

Некоторые из этих потребностей связаны с лечением, в частности, с облегчением симптомов болезни, побочных эффектов терапии, снижением чувства тревожности и преодолением депрессивного состояния. Кроме того, для пациентов с поздними стадиями заболевания немаловажное значение имеют и такие факторы, как хороший контакт с медицинскими работниками, постоянная эмоционально-психологическая

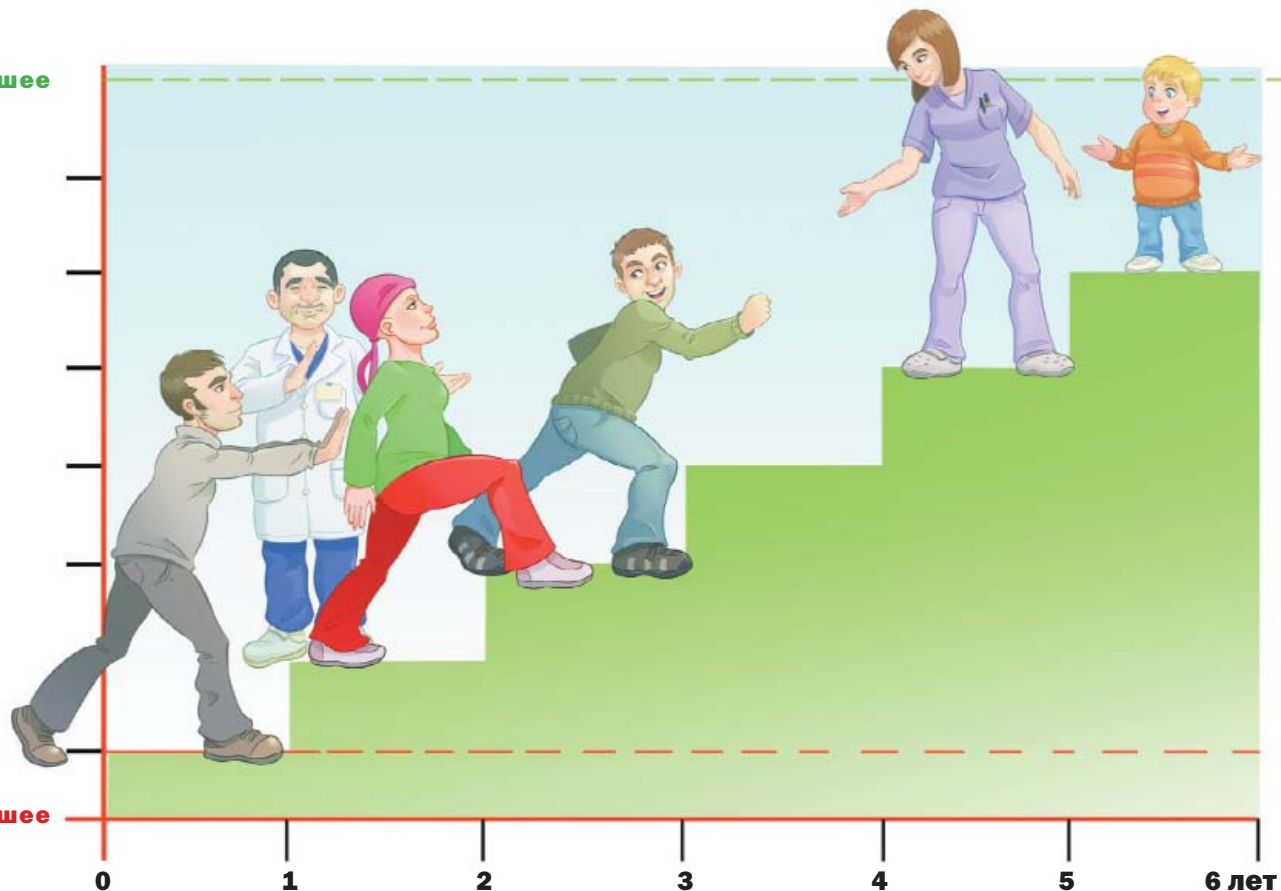
поддержка со стороны семьи и друзей, а также практическая помощь, которая позволит им, например, сохранить работу, получить доступ к страхованию, преодолеть финансовые трудности.

Женщины (а иногда и мужчины) с диагнозом «рак молочной железы» (РМЖ) составляют одну из самых больших групп больных, которые сталкиваются с такими проблемами. Именно эти проблемы находились в центре внимания Консенсусной конференции, посвященной проблемам рака молочной железы на поздних стадиях, уже третьей по счету (Advanced Breast Cancer consensus conference – ABC3), которая прошла в Лиссабоне в ноябре 2015 года. Группа

экспертов, в которую входили и защитники интересов пациентов, по итогам конференции разработала рекомендации; в них указано, что поддержание качества жизни больных является одной из важнейших целей лечения.

В то время как число людей, которые долгие годы живут с диагнозом «метастатический РМЖ», постоянно растет благодаря широкому спектру современных противоопухолевых препаратов, медиана выживаемости в течение уже некоторого времени сохраняется на уровне в два-три года. Около 40% пациентов с местнораспространенным РМЖ (III стадия) умирают в течение первых пяти лет.

Наилучшее



Наихудшее

Большую часть этого времени больные находятся на лечении, и, как указывается в рекомендациях конференции, есть некое «условное допущение», согласно которому документирование лечебными врачами проявляющихся в этот период побочных эффектов принимается как достоверное. Однако сейчас все больше данных свидетельствует о том, что существует тенденция к недооценке частоты и тяжести симптомов, которые могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов, что влечет за собой недостаточность проводимого лечения.

Одновременно с началом применения химиотерапии стали разрабатываться и анализироваться различные методы оценки качества жизни пациентов во время проведения клинических исследований; так, в частности, Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) впервые начала их использовать еще в 1980 году.

Были разработаны шкалы оценки состояния больных для различных видов опухолей, в том числе для РМЖ. Сейчас все большее внимание уделяется изучению состояния пациентов уже за рамками клинических исследований.

Это в основном осуществляется с помощью методики PRO (patient-reported outcomes) – анкетирования, в котором оценку результатов лечения дают сами больные.

Муза Майер, создатель сайта AdvancedBC.org, защищающего интересы пациентов, и член согласительной группы конференции ABC, отмечает, что при анализе качества жизни основное внимание уделяется тем аспектам лечения, которые непосредственно влияют на самочувствие больных. В своих рекомендациях ABC также настаивает на предоставлении максимально пол-

«Мультидисциплинарный подход должен охватывать не только физические, но и функциональные, социальные, психологические и духовные аспекты, связанные с заболеванием».

«Критерии оценки качества жизни, разработанные для клинических исследований, могут оказаться неудобными для использования в повседневной практике».

ной информации о возможных эффектах лечения и предлагает там, где это возможно, включать в состав медицинских бригад медсестер, прошедших специальную подготовку по уходу за онкологическими больными (в особенности за больными РМЖ).

Однако, как отмечает Муза Майер, трудно дать какие-либо конкретные рекомендации по поводу других аспектов жизни больных РМЖ всему обширному сообществу медицинских работников из-за существенных различий в системах здравоохранения. Тем не менее в рекомендациях ABC подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода, который должен принимать во внимание не только физические, но и функциональные, социальные, психологические и духовные аспекты, связанные с заболеванием. Проблемы, которые могут возникнуть в этом контексте, следует обсудить с пациентами и их семьями, для того чтобы обеспечить своевременную реабилитацию, поддержку в социальной сфере, найти подходящую работу. Немаловажное значение для женщин имеют также сохранение физической привлекательности, помощь в домашних делах и уходе за детьми. «Если коротко обобщить все вышеперечисленное, это и составляет весь спектр тех неудовлетворенных потребностей пациентов с поздними стадиями РМЖ, которыми я занимаюсь в Альянсе по метастатическому РМЖ в США», — говорит Муза Майер.

«Оказалось, что, вопреки нашим ожиданиям, во многих исследованиях отмечались неудовлетворенные потребности больных и даже способы решения этих проблем, правда, большая часть этой работы была маломасштабной и субъективной. Более обширную

информацию мы получили из обзоров, сделанных пациентскими организациями, в частности, из обзоров, которые спонсировали компании Novartis и Pfizer. Чтобы помочь описать эти потребности, мы сгруппировали параметры качества жизни в шесть категорий — эти категории частично перекрывают друг друга, но в то же время являются достаточно отчетливыми» (см. таблицу на с. 32).

Муза Майер комментирует содержание этих категорий, начиная с психологического стресса, который, как свидетельствуют данные, превалирует среди пациентов всех социальных слоев. «Несмотря на это, многие пациенты не получают никакой помощи от служб психологической поддержки, что приводит к дополнительным страданиям. Ситуация становится все острее по мере того, как болезнь прогрессирует и женщины начинают испытывать трудности при выполнении обычных домашних дел, что существенно отражается на качестве их жизни, однако именно в этот момент они зачастую не могут получить помощь, в которой так нуждаются».

С этим тесно связана эмоциональная поддержка, необходимость которой Майер особенно подчеркивает. «Мой собственный опыт человека, перенесшего это заболевание, научил меня, что женщины с поздними стадиями РМЖ страдают от того, что ощущают на себе “клеймо” и часто чувствуют себя нежеланными гостями в группах поддержки. Их проблемы и заботы отличаются от проблем и забот всех остальных, и поэтому они нуждаются в помощи со стороны людей с таким же диагнозом, поскольку эмоциональная поддержка со стороны друзей по мере прогрессирования болезни постепенно сходит на нет».

Возможность получать информированное согласие по поводу лечения зависит от качества и своевременности сведений, получаемых пациентом от врачей. «Выбор лечения индивидуален и часто сложен, и поскольку врачи редко обсуждают с пациентами вопросы возможного рецидива болезни, многие женщины не понимают разницы между опухолью, выявленной на ранней стадии, и рецидивирующим метастатическим раком, — говорит Муза Майер. — Женщины с диагнозом РМЖ, поставленным на ранних стадиях, после лечения нередко ощущают потребность в постоянном медицинском наблюдении и проходят множество ненужных анализов».

Практические вопросы, такие как оплата лечения и доступ к медицинскому страхованию, зависят от политики здравоохранения в той или иной стране. «Финансовые трудности — это, безусловно, одна из основных проблем в США, и она затрагивает, главным образом, лиц, не имеющих медицинской страховки, национальные меньшинства и сельское население. Однако такие вопросы, как получение отпуска на время лечения, организация ухода за детьми или риск потерять работу, могут коснуться каждого».

Физические симптомы, связанные с поздним РМЖ, — это лишь одна из шести категорий, включенных в понятие «качество жизни». Муза Майер отмечает, что пациенты часто сомневаются, стоит ли им беспокоить своих лечащих врачей по поводу симптомов, так как не хотят выглядеть «нытиками». Кроме того, они могут испытывать опасения по поводу назначения паллиативного или более интенсивного лечения.

В клинике

Для многих понятие «качество жизни» связано с онкологической клиникой, но что практически можно сделать сейчас в медицинском учреждении? Галина Великова, профессор психосоциальной и медицинской онкологии в Институте рака и патологии в Лидсе (Великобритания), давно проявляет интерес к различным аспектам качества жизни больных: еще на заре использования химиотерапии она поднимала вопрос о том, приносят ли препараты с тяжелыми токсическими побочными эффектами реальную пользу больным. Сейчас она возглавляет Группу по вопросам качества жизни в EORTC и является президентом Международного общества по исследованию качества жизни.

«Критерии оценки качества жизни, в том числе разработанные EORTC, охватывают симптомы и побочные эффекты лечения, физические функции и некоторые психосоциальные аспекты и являются хорошей отправной точкой, — считает профессор Великова. — Однако они были созданы для оценки эффективности препаратов в клинических исследованиях, и проблема состоит в том, что для использования в повседневной клинической практике они могут оказаться неудобными. Кроме того, нет единого мнения по поводу того, какие именно из этих критериев следует использовать: часть из них, вероятно, устарели. Например, сейчас мы обновляем раздел, связанный с РМЖ, поскольку он был одним из первых и в нем не учтены новые виды системной терапии и современные методы хирургического и радиологического лечения». Ее собственная деятельность включает разработку и оценку опросников для пациентов, которые могут использоваться врачами для мониторинга состояния больных во время курса лечения. Такие анкеты особенно полезны для оценки побочных эффектов, поскольку их контроль позволяет значительно улучшить качество жизни больных (см.: www.pogweb.org).

ШЕСТЬ КАТЕГОРИЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

В статье «Жизнь с метастатическим раком молочной железы: картина меняется», опубликованной Альянсом по метастатическому РМЖ в США после тщательного анализа собранных данных, были выделены шесть категорий, определяющих качество жизни больных:

- **Борьба с психологическим стрессом.** По имеющимся данным, около трети пациентов страдают аффективными расстройствами, такими как чувство тревожности и глубокая депрессия; пациентов преследует тема потери, в том числе потери привлекательности и роли в семье; в то же время профессиональная психологическая помощь многим недоступна. Однако можно многое сделать, чтобы создать механизмы защиты и помочь больным взять эмоции под контроль. Исследования показали, что лучший эмоциональный контроль связан с наименьшим проявлением физических симптомов.
- **Эмоциональная поддержка.** Поддержка со стороны семьи, друзей, пациентских организаций, врачей играет решающую роль, поскольку на поздних стадиях болезни пациенты все больше ощущают социальную изоляцию и одиночество. И хотя все больные нуждаются в эмоциональной поддержке, ее форма может быть очень индивидуальной.
- **Информация.** Доступ к достоверной и качественной информации необходим большинству пациентов, это важная часть контроля над болезнью, но многие говорят о том, что адекватную информацию сложно найти и она часто бывает противоречивой. Различные виды и источники достоверной информации должны быть доступны пациентам на протяжении всей болезни.
- **Коммуникация и принятие решений.** Это сложная область, поскольку пациенты в разной степени хотят участвовать в принятии решений, но, в любом случае, они не всегда получают необходимые советы. Четко действующие коммуникационные связи в конце жизни позволяют лучше обеспечивать паллиативный уход и учитывать желания больного.
- **Облегчение физических симптомов.** Усталость — это самый распространенный симптом, о котором сообщают пациенты и который трудно поддается контролю. Частыми симптомами являются также хроническая боль и проблемы со сном. Следует признать, что обсуждение симптомов — это сложный вопрос и для врача, и для больного.
- **Практические вопросы.** Большинство пациентов с метастатическим РМЖ, по данным Альянса, на момент постановки диагноза имеют работу, но в течение первого года болезни оставляют или теряют ее. Помимо финансовых трудностей и поиска подходящих систем социального обеспечения, проблемы возникают при ведении домашнего хозяйства, уходе за детьми и в транспортных вопросах.

«Возможно, такой подход приведет к тому, что мы будем использовать препараты с меньшим числом побочных эффек-

тов», — говорит профессор Великова, добавляя, что одной из целей является получение информации непосред-

венно от пациента и включение этой информации в его электронную историю болезни, что позволит сделать лечение более персонализированным. Это нелегкая задача, когда речь идет о больших клиниках или организациях, и, по мнению Галины Великовой, только с помощью «местных знаменитостей» можно получить поддержку администрации клиник для того, чтобы эта практика стала стандартом лечения.

Еще более непроста задача выявления и решения психологических проблем пациентов. «Ни врачи-онкологи, ни средний медперсонал клиник не являются специалистами в диагностике эмоциональных расстройств и депрессивных состояний», — отмечает профессор Великова. Кроме того, пациенты далеко не всегда ждут от врача подобной помощи, предпочитая сосредоточиться на лечении. «Мы провели исследование, в котором протестировали пациентов на наличие депрессивного состояния и чувства тревожности, и предоставили информацию их лечащим врачам. И хотя врачи обсуждали эти вопросы со своими пациентами, больные отказались от направления к специалистам по психонкологии, а также от другой профессиональной психологической помощи. По-видимому, это более характерно для людей с легкой или умеренной степенью депрессии, но мы, без сомнения, должны выявлять и направлять к специалистам больных с тяжелыми аффективными расстройствами», — считает профессор Великова.

По словам Музы Майер, существует мнение, что любой психиатрический диагноз — это клеймо, и именно это мешает пациентам обращаться за помощью к специалистам. «В США это серьезный барьер. Однако я согласна и с тем, что врачи и медсестры часто не могут распознать состояния тревожности и депрессии, которые вполне поддаются лечению, и ошибочно думают, что эти проявления связаны с поздней стадией опухолевого процесса».

Галина Великова считает, что специалисты онкологических клиник, и в особенности медицинские сестры, должны обучаться специальным коммуникативным навыкам, которые позволят им правильно сообщать информацию пациентам и прислушиваться к их жалобам, а также выявлять потенциальные эмоциональные расстройства.

Это нашло отражение в принятых в Великобритании рекомендациях по поддерживающей и паллиативной терапии. «Клинические медицинские сестры могут давать консультации и помогать в решении психологических проблем пациентам с легкой степенью эмоциональных расстройств; в связи с этим у нас существовала программа по обучению специальным коммуникативным навыкам, которая финансировалась Национальной группой противодействия раку. К сожалению, сейчас это финансирование прекратилось».

В идеале онкологические клиники должны иметь в штате средний медицинский персонал, специально обученный уходу за пациентами с метастатическим раком; при этом следует учитывать огромное разнообразие видов опухолей, способов лечения и различное течение болезни. «Клиническое течение РМЖ может варьировать от агрессивного у молодых женщин до вялотекущего у пожилых пациенток, и каждой необходимо предоставить правильное лечение и уход, — подчеркивает Галина Великова. — Но даже в нашем, достаточно крупном, центре в течение полутора лет работает всего одна специально обученная медицинская сестра, и то это стало возможным только благодаря финансовой помощи благотворительного фонда».

По словам профессора Великовой, определение критериев качества жизни неизбежно ставит и другие вопросы. «Когда мы что-то измеряем, важно иметь перед собой цель — определить, как мы можем на это повлиять. Но у нас часто нет готовых ответов. Например, женщин с диагнозом РМЖ волнуют

проблемы сексуальных отношений и сохранения внешней привлекательности, но у нас нет специализированных служб, куда мы могли бы их направить по этим вопросам, в отличие от других проблем (скажем, боли — области, в которой у нас есть специалисты). Однако это не означает, что мы не должны этим заниматься; по крайней мере, так мы сможем определить масштаб неудовлетворенных потребностей наших пациентов».

«Мы провели крупное исследование с участием пациентов на поздних стадиях рака (РМЖ, рак яичников, предстательной железы, почек и толстой кишки), — говорит профессор Великова. — Число больных с диагнозом РМЖ увеличивается, у нас есть пожилые пациенты с гормон-положительными опухолями, которые сейчас живут гораздо дольше, и молодые женщины с HER2-положительными опухолями, которым часто назначают несколько линий химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами. Эти больные знают, что полное излечение невозможно, что они “сидят на бомбе замедленного действия”, и им приходится сталкиваться со множеством новых для них проблем; например, они не могут поехать в отпуск, поскольку им не удастся получить страховку. Их психологические проблемы заключаются не столько в депрессивном состоянии, сколько в ощущении неопределенности и постоянном страхе рецидива».

Привлечь внимание общества к этой группе больных и их проблемам — это важный первый шаг. Одним из основных препятствий для обеспечения таких больных высококачественной профессиональной помощью является то, что в большинстве стран их число вообще неизвестно. Часто онкологические регистры фиксируют стадию рака только при постановке первоначального диагноза, а в большинстве развитых стран это обычно ранняя стадия, и поэтому многие больные, достигшие поздних стадий заболевания, просто выпадают из этой статистики.

«Когда мы что-то измеряем, важно иметь перед собой цель – определить, как мы можем на это повлиять. Но часто у нас нет готовых ответов».

В Англии был организован пилотный проект по регистрации больных метастатическим РМЖ, но в последнее время эти данные не обновляются. «Даже после десяти лет ведения электронных регистрационных журналов мы в Лидсе не имеем полной статистической картины по метастатическому раку», – комментирует профессор Великова.

Можно сказать, что спектр неудовлетворенных потребностей пациентов с метастатическим РМЖ достаточно широк, и основной проблемой является то, что нет такого одного места, где все их проблемы могли бы быть решены. Даже при оказании неотложной помощи еще

многое предстоит улучшить в плане персонализации лечения и коммуникационных связей.

Органы здравоохранения должны стараться предпринимать гораздо больше усилий для того, чтобы установить контингент больных с хроническими онкологическими заболеваниями и определить их потребности, включающие доступность служб психологической помощи, поддержку по месту жительства (контакт с пациентскими организациями, как личный, так и онлайн), услуги специалистов. Кроме того, необходимы изменения в обществе в целом, чтобы создать более

благоприятные условия для жизни онкологических больных и, по возможности, устранить препятствия, с которыми они постоянно сталкиваются в повседневной жизни.

Как заключает Муза Майер, ни один из этих пунктов не является невыполнимым, что и доказывает мировая практика. Цель защитников интересов пациентов на конференции ABC – предоставить необходимую информацию и поддержку, чтобы помочь заполнить пробелы, возникающие в жизни больных метастатическим РМЖ, а возможно, и пациентов с другими метастатическими опухолями. ■

ОЦЕНКА ЧИСЛЕННОСТИ КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РМЖ И ИХ ПОТРЕБНОСТЕЙ

Помимо нескольких небольших исследований качества жизни, в последние годы появилось несколько аналитических обзоров, которые внесли значительный вклад в наши знания о РМЖ на поздних стадиях. Эти обзоры включают BRIDGE (2009), глобальное исследование, проведенное компанией Pfizer, с участием 950 женщин из девяти стран, а также два исследования компании Novartis: Count Us, Know Us, Join Us и Here & Now (последнее было панъевропейской инициативой).

Обе компании собираются представить результаты своих исследований на конференции ABC. Novartis планирует объявить следующий этап исследования Here & Now и призывает к участию в нем. Pfizer завершает большой отчет по результатам своих исследований в ряде стран. Журнал *Cancer World* опубликует основные выводы этих исследований в отчете о конференции ABC3 в одном из следующих выпусков.



Выживаемость без прогрессирования и безрецидивная выживаемость — новый «золотой стандарт» клинических исследований в онкологии?

Продemonстрировать, что новый препарат может остановить прогрессирование опухоли даже на поздней стадии или предотвратить ее рецидивирование на ранних стадиях, можно значительно быстрее, проще и дешевле, чем показать, что этот препарат продлевает жизнь. Вопрос: в каких случаях эти «суррогатные» критерии точно предскажут общую выживаемость?



Европейская школа онкологии:
онлайн-онкообзор

Грегори Понд, профессор университета Мак-Мастер, Онтарио (Канада), в рамках онлайн-конференции, регулярно проводимой Европейской школой онкологии, представил обзор, в котором обсуждается статистическая достоверность таких показателей, как выживаемость без прогрессирования и безрецидивная выживаемость, для оценки общей выживаемости в клинических исследованиях в онкологии.

Под редакцией Сьюзен Майер

Общая выживаемость является «золотым стандартом» и основным критерием оценки клинических исследований в онкологии. Этот показатель соответствует критериям регулирующих органов, указывающих на то, что результат клинического исследования в первую очередь должен продемонстрировать то или иное клиническое преимущество нового лечения (FDA, 2007).

Таким образом, для того чтобы препарат получил одобрение по результатам клинических исследований, необходимо продемонстрировать, что он улучшает общую выживаемость. Это не так легко. Проблема заключается в том, что, наблюдая пациента в течение длительного времени, мы можем столкнуться с результатами вторичной и третичной терапии, и будет трудно определить, какой именно вклад в повышение общей выживаемости внес каждый из видов лечения.

Онкологические больные сейчас живут дольше, поскольку получают более эффективное лечение, чем двадцать или тридцать лет назад. Таким образом, планируя клинические иссле-

дования, необходимо учитывать тот факт, что с увеличением продолжительности жизни возрастает и число факторов, потенциально искажающих результат, поскольку у пациентов, живущих дольше, увеличивается и шанс на получение терапии последующих линий. Кроме того, при более длительном периоде наблюдения возрастает стоимость исследования.

Ранние биомаркеры

Один из вопросов, который встает перед разработчиками клинических исследований в этой ситуации, – можем ли мы идентифицировать какой-либо ранний биомаркер, который мог бы использоваться в качестве индикатора потенциальной эффективности лечения вместо общей выживаемости (ОВ)? В идеале нам нужен маркер, который позволил бы рано предсказать конечный результат. Такой ранний биомаркер, в принципе, может продемонстрировать эффективность лечения лучше, чем показатель ОВ, поскольку позволит избежать влияния искажающих факторов, связанных с использованием второй и третьей линий лечения. Кроме того, это позволит

сократить размер выборки и длительность клинических исследований, что, в конечном итоге, снизит затраты на их проведение.

Примером использования раннего биомаркера является проведенное Национальным институтом рака Канады исследование III фазы MA.17 – рандомизированное контролируемое исследование эффективности летрозолола у женщин в постменопаузе с диагнозом «рак молочной железы», которые до этого в течение пяти лет получали тамоксифен. Первичной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость (БРВ). В исследование были включены 5000 женщин, и первый промежуточный анализ, проведенный спустя 2,4 года после начала исследования, показал наличие рецидива у 207 пациенток.

На графике БРВ (рис. 1, А) видно, как расходятся кривые, отражающие данный показатель у больных, получавших летрозол, и пациенток, получавших плацебо. На графике же ОВ (рис. 1, Б) расхождения между кривыми нет (NEJM. 2003;349:1793–802). Однако благодаря различию значений БРВ Комитет по безопасности и мони-

торингу данных рекомендовал прекратить исследование, поскольку преимущества летрозолола по сравнению с плацебо были очевидны.

Долговременное последующее наблюдение подтвердило повышение ОВ в группе пациенток, получавших летрозол. Однако чтобы достичь того же уровня значимости ($\alpha=0,05$) при использовании ОВ вместо БРВ, потребовалось бы осуществлять дальнейшее наблюдение в течение примерно десяти лет. Использование БРВ в качестве раннего биомаркера привело к тому, что результаты исследования были опубликованы почти на восемь лет раньше, чем можно было ожидать. Это хороший пример того, как использование раннего биомаркера вместо привычного ОВ позволило значительно раньше достичь тех же самых статистически значимых результатов.

Существует два способа идентификации ранних биомаркеров для повышения эффективности клинических исследований:

- идентифицировать маркер, который характеризует клиническое преимущество;
- идентифицировать некий «суррогатный» маркер общей выживаемости.

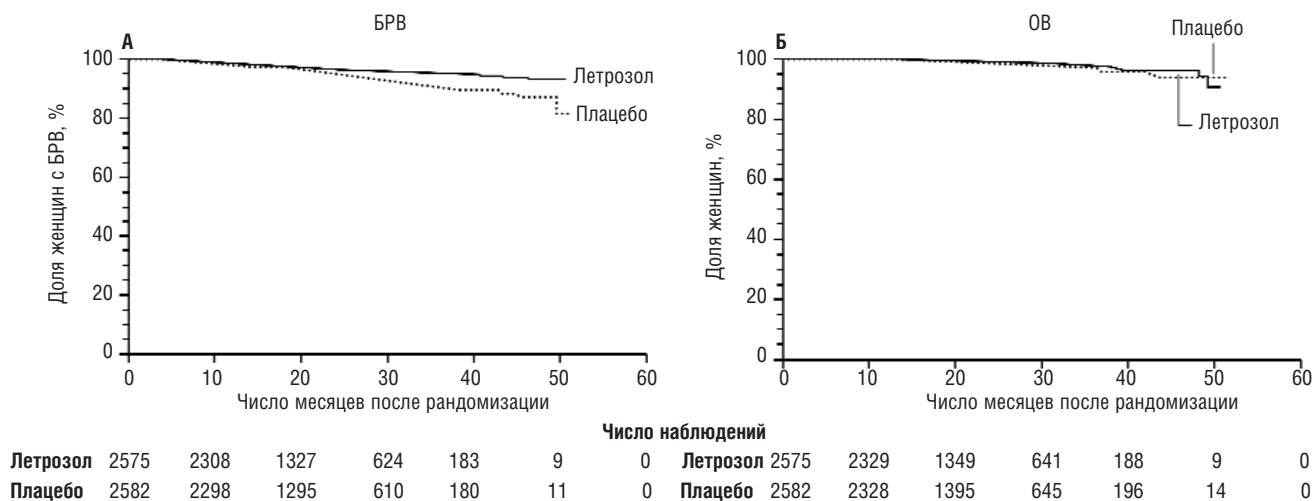


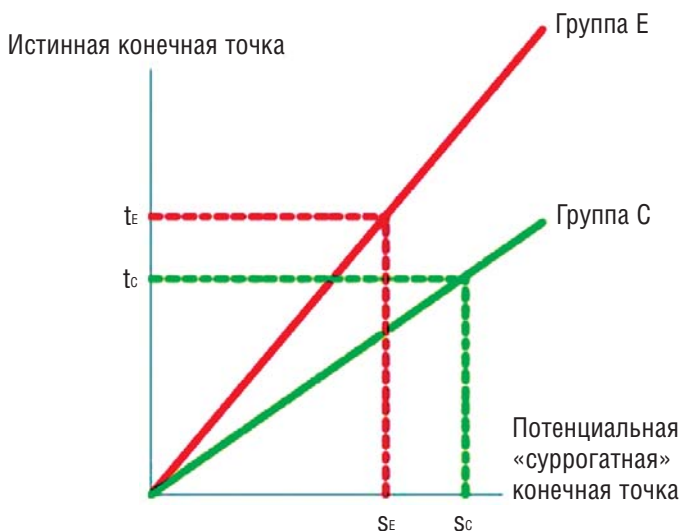
Рис. 1. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности летрозолола у женщин в постменопаузе с диагнозом «рак молочной железы»

Как идентифицировать ранний биомаркер, который мог бы служить «суррогатом» для общей выживаемости?

«Суррогатный» биомаркер определяют как «любой лабораторный или физикальный показатель, который используется в терапевтических исследованиях в качестве заместителя клинически значимой конечной точки, являющейся непосредственным показателем самочувствия, функционального состояния и выживаемости пациентов, и может служить прогностическим фактором эффективности лечения». «Суррогатный» биомаркер должен не просто коррелировать с конечной точкой, он должен прогнозировать результат терапии.

Сама по себе корреляционная связь еще не говорит о том, что данный показатель может служить суррогатным

маркером: пример показан на графике (рис. 2). Горизонтальная ось — это результат, полученный с использованием «суррогатного» маркера, вертикальная ось — истинная конечная точка. На каждой оси отмечены два значения: одно для контрольной группы (группа С), другое — для экспериментальной группы (группа Е). На этом примере видна отчетливая корреляция: если вам известен результат использования «суррогатного» маркера в контрольной группе, вы можете точно предсказать значение истинной конечной точки в этой группе. То же относится и к экспериментальной группе: если получен результат в отношении «суррогатного» маркера в экспериментальной группе, вы будете точно знать значение истинной конечной точки, например медиану выживаемости без прогрессирования (ВБС) и медиану ОВ.



Истинная конечная точка показывает более высокую медиану выживаемости в экспериментальной группе по сравнению с контрольной, для потенциальной «суррогатной» конечной точки верно обратное.

Источник: SG Baker, BS Kramer. *BMC Med Res Methods*. 2003;3:16, перепечатано с разрешения

Рис. 2. Сама по себе корреляционная связь не говорит о том, что данный показатель может служить «суррогатным» маркером

В приведенном примере наблюдается четкая корреляция, но проблема состоит в том, что здесь неудачен сам «суррогатный» маркер. Пунктирные линии на графике показывают более высокое значение медианы в контрольной группе для «суррогатной» конечной точки и более низкое — для истинной конечной точки. Это означает, что даже при наличии четкой корреляции между «суррогатной» и истинной конечными точками для каждого отдельного значения выбор «суррогатной» конечной точки не является удачным.

С точки зрения статистики, для определения «суррогатного» маркера мы должны использовать специальные критерии. Золотым стандартом считается критерий Прентиса, разработанный в 1989 году (RL Prentice. *Stat in Med*. 1989;8:431). Он дает следующее определение: «Проверка нулевой гипотезы (H_0 — отсутствие эффекта лечения) в отношении «суррогатного» маркера эквивалентна проверке H_0 в отношении истинной конечной точки».

Что это означает? Главным образом, то, что маркер может использоваться как «суррогатный», если отвечает следующим двум условиям:

1. Он служит предиктором истинной конечной точки.
2. Он полностью отражает эффект лечения на конечный результат.

Иными словами, мы должны учитывать оба этих фактора: не только то, что «суррогатный» маркер связан с конечной точкой, но и то, что он отражает эффект лечения.

Статистически критерий Прентиса не совсем совершенен. Во-первых (и это самое главное), его условие невозможно выполнить, поскольку для этого придется доказать, что нулевая гипотеза верна, а с точки зрения статистики доказать, что нулевая гипотеза верна, невозможно. Это означает, что мы не можем строго следовать критерию Прентиса, но можем использовать тот же принцип, слегка раздвинув его рам-

ки, что, собственно, и делается при попытке оценить статистический маркер.

Как это делается с точки зрения статистики? Мы должны продемонстрировать, что существует четкая корреляция между «суррогатным» маркером и истинным маркером. Кроме того, мы должны продемонстрировать, что есть однозначная связь между эффектами лечения, т. е. каким бы ни был эффект лечения для «суррогатного» маркера, он будет таким же для истинной конечной точки, или интересующего нас результата. Следует отметить, что мы должны продемонстрировать это неоднократно, как на уровне каждого конкретного пациента, так и на уровне отдельного клинического исследования.

Оценка «суррогатного» маркера

Примером статистической оценки биомаркера является исследование лечения колоректального рака 5-флюороурацилом (5FU), опубликованное в 2005 году (JCO. 2005;23:8064–70). Исследовательская группа использовала трехлетнюю БРВ в качестве «суррогатного» маркера истинной конечной точки — пятилетней ОВ. Потребовалось наблюдение за почти 21 тысячей пациентов и проведение восемнадцати исследований для оценки этого биомаркера.

Ниже приведены три основных графика, демонстрирующих результаты исследования:

■ Первый график (рис. 3, А) показывает корреляцию между трехлетней БРВ и пятилетней ОВ. Очевидно, что корреляция достаточно сильная ($R^2=0,85$). Это означает, что трехлетняя БРВ хорошо коррелирует с пятилетней ОВ.

■ График эффективности терапии (рис. 3, Б) по-

казывает отношение рисков для БРВ и ОВ в группах, получавших лечение. Он также демонстрирует высокую степень корреляции между БРВ и ОВ ($R^2=0,90$). Это означает, что если вы знаете отношение рисков для БРВ (т. е. эффект лечения в отношении «суррогатного» маркера), то оно хорошо коррелирует с отношением рисков для ОВ, т. е. влиянием лечения на ОВ.

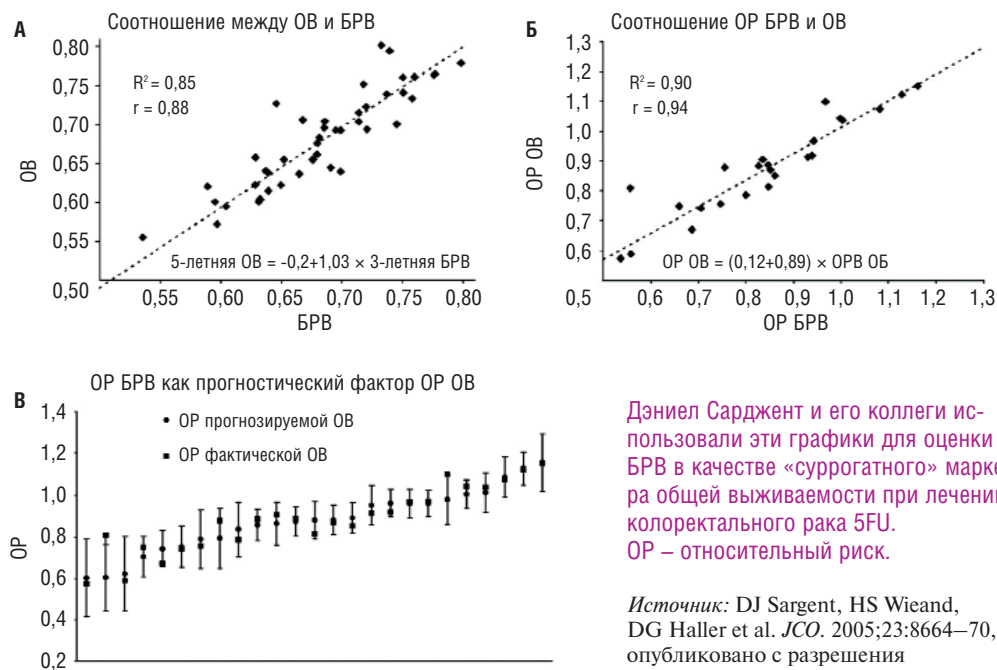
■ Третий график (рис. 3, В) представляет собой калибровочную кривую — если вы знаете отношение рисков для БРВ, насколько точно вы сможете предсказать это значение для ОВ? График показывает, что, как и следовало ожидать, отношение рисков для ОВ находится в пределах 95% прогнозируемых доверительных интервалов, поэтому мы можем заключить, что отношение рисков для БРВ может достаточно точно предсказать отношение рисков для ОВ.

Исследовательская группа продемонстрировала стойкую корреляцию между

«суррогатным» (БРВ) и истинным (ОВ) маркерами. Была показана не только великолепная корреляция в отношении эффекта терапии (отношение рисков), но и отличная калибровочная кривая. Мы можем также говорить о биологическом правдоподобии в отношении связи БРВ с ОВ. В заключение были использованы многочисленные формальные аналитические методы, доказывающие обоснованность использования данного «суррогатного» маркера. По словам Дэниела Сарджента, «эти результаты свидетельствуют, что трехлетняя БРВ может служить адекватной конечной точкой в клинических исследованиях по изучению эффективности 5FU в адьювантном режиме при колоректальном раке, хотя погранично значимое улучшение БРВ может и не отразиться существенно на ОВ».

Нужен ли для наших целей «суррогатный» маркер?

Один из возникающих в связи с этим вопросов: а нужен ли нам вообще



Дэниел Сарджент и его коллеги использовали эти графики для оценки БРВ в качестве «суррогатного» маркера общей выживаемости при лечении колоректального рака 5FU. ОР — относительный риск.

Источник: DJ Sargent, HS Wieand, DG Haller et al. JCO. 2005;23:8664–70, опубликовано с разрешения

Рис. 3. Валидация «суррогатного» маркера

«суррогатный» маркер для клинических исследований адъювантной терапии с использованием 5FU у больных с колоректальным раком? Ведь применение 5FU-химиотерапии будет сокращаться по мере того, как мы вступаем в эру молекулярной таргетной терапии.

Это отражает одну из проблем, возникающих при статистической оценке биомаркера. В клинических исследованиях мы должны собрать данные, позволяющие оценить адекватность «суррогатного» маркера. Но после того, как данные получены, этот биомаркер может вовсе и не понадобиться, поскольку результаты конкретного исследования уже известны. И это создает определенные трудности при оценке маркера.

Можно ли использовать показатели БРВ и ВБП в качестве «суррогатных» маркеров во всех клинических исследованиях?

Еще один вопрос: можем ли мы использовать БРВ или, в некоторых случаях, ВБП глобально, для всех клинических исследований? К сожалению, нет. В некоторых ситуациях БРВ стала общепринятым «суррогатным» маркером, но она не является универсальной для любого лечения при любом виде рака.

В каких случаях мы можем использовать эти «суррогатные» маркеры? Была проделана большая работа, но мы так и не можем ответить на этот вопрос. В целом, согласно рекомендациям, десяти или более исследований достаточно для того, чтобы признать данный маркер подходящим «суррогатом», но его следует оценивать каждый раз для определенного вида терапии в определенных условиях в определенное время.

Например, в более поздней своей работе Дэниел Сарджент и его коллеги отмечают: «Маловероятно, что удастся продемонстрировать, что ВБП

является “суррогатным” маркером ОВ, в современных условиях при применении дополнительной терапии». Таким образом, то, что может служить подходящим «суррогатным» маркером в одной ситуации, не обязательно окажется таковым при использовании терапии второй, третьей и четвертой линии.

Прагматическая оценка

Как исследователей нас не очень интересует то, что было в прошлом. Нам нужен надежный «суррогатный» маркер для использования в будущем. Мы должны решить, можем ли мы использовать ВБП или БРВ в качестве «суррогатного» маркера в последующих клинических исследованиях. Наша оценка должна быть прагматичной, т. е. необходимо, чтобы этот биомаркер:

- обладал биологическим правдоподобием,
- имел доказанную клиническую пользу (например, хорошо зарекомендовал себя в ситуациях, близких к условиям планируемого клинического исследования),
- соответствовал требованиям клиницистов, регулирующих органов, статистиков и других исследователей.

Ранние маркеры имеют огромные потенциальные преимущества, но их труднее всего оценить, поскольку они сильно отдалены во времени от истинного конечного результата — ОВ.

Идеальный маркер для будущих клинических исследований должен быть надежным, постоянным, непредвзятым и клинически значимым. Итак, являются ли ВБП или БРВ идеальными маркерами? В исследовании, опубликованном несколько лет назад (JCO. 2009;27:59–65), были рассмотрены все дефиниции, используемые для различных исходов клинических исследований. В зависимости от исследования ВБП/БРВ определялась многими различными способами ста-

тистически, но одни и те же определения по-разному использовались в разных исследованиях.

Еще одна проблема, возникающая в связи с ВБП, — это отсутствие синхронизации при регистрации события в разных группах участников исследования. Это создает впечатление, что прогрессирование болезни начинается в одной группе раньше, чем в другой, хотя на самом деле оно просто раньше регистрируется.

Третья проблема — это дифференцированное цензурирование. То, что пациенты прекращают свое участие в исследовании, не всегда связано с прогрессированием болезни. У некоторых развиваются тяжелые побочные эффекты, а кто-то просто по каким-либо своим причинам принимает решение отказаться от дальнейшего участия. Такие пациенты будут цензурироваться наравне с другими, т. е. исход их заболевания также будет включен в общий результат исследования. Проблема возникает, когда цензурирование привязано к исходу. Например, пациент с синдромом усталости второй степени, получающий терапию, считает, что она помогает, и, если наблюдается небольшое улучшение или стабилизация в течении заболевания, он готов переносить лечение чуть дольше. И наоборот, пациент с той же второй степенью усталости в виде побочного эффекта терапии, который не верит в то, что лечение помогает, может прекратить его несколько раньше. В этом случае цензурирование определенно связано с исходом. Проблема в том, что это информативное цензурирование может иметь большое влияние на результаты, особенно при разной частоте неофициального цензурирования между курсами лечения.

Подведем итоги

Показатели ВБП и БРВ часто оказываются не самыми лучшими «суррогатными» маркерами для ОВ. Даже несмотря на то, что проведено множество ис-

следований для установления значимости ВБП и БРВ в качестве «суррогатных» маркеров в определенных ситуациях, такую оценку проводить всегда сложно. К сожалению, результаты этой оценки часто появляются слишком поздно для того, чтобы принести пользу конкретному клиническому исследованию, но они могут оказаться полезными в дальнейшем.

Клиническая релевантность ВБП пока неясна. Как независимые исходы

ВБП и БРВ наиболее значимы, когда клинические исследования мало что выигрывают от использования потенциального «суррогатного» маркера (т. е. когда ВБП и БРВ тесно связаны с ОВ, а промежуток времени между ВБП, БРВ и ОВ незначителен). И наоборот, ВБП и БРВ будут наиболее полезны в клинических исследованиях в качестве «суррогатов» в тех ситуациях, когда фактически их клиническая значимость минимальна.

Использовать ВБП и БРВ в качестве первичной конечной точки клинических исследований, скорее всего, будут все чаще и чаще, однако следует помнить, что делать это надо с осторожностью и с пониманием всех факторов, которые могут влиять на ценность этих маркеров как «суррогатов» общей выживаемости. ■



Будьте физически активны в вашей повседневной жизни. Ограничьте время, которое вы проводите в сидячем положении», — гласит четвертый пункт Европейского кодекса борьбы против рака, официального документа Евросоюза (<http://www.europeancancerleagues.org/European-code-against-cancer.html>), включающего двенадцать рекомендаций по снижению риска онкологических заболеваний.

Вряд ли можно сомневаться в справедливости этого совета — ведь его дает Международное агентство по изучению рака (МАИР; www.iarc.fr), входящее в структуру Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Все больше данных свидетельствует о том, что многие формы злокачественных опухолей, например рак молочной железы и колоректальный рак, реже встречаются у физически активных людей, которые следят за своим весом и отдают предпочтение здоровой пище.

Помимо эпидемиологических данных, имеются убедительные результаты фундаментальных биологических исследований, проливающие свет на то, почему здоровый образ жизни снижает риск развития рака.

И в то же время картина представляется не такой простой. Имеющиеся в настоящее время данные указывают на то, что «энергетический баланс», который зависит от поступления энергии, т. е. питания, и расхода энергии, т. е. физической активности, может влиять на нестабильность генома, нарушение регуляции сигналов роста и клеточной энергетике, подавление апоптоза и иммунного надзора, а также ангиогенез. Это пять из десяти классических признаков, характерных для злокачественных опухолей.

Однако ключевые аспекты этой взаимосвязи остаются неясными. Например: оказывает ли физическая активность непосредственное влияние на

Анна Уэгстафф



Уменьшает ли недостаток упражнений шансы на выздоровление?

Физические упражнения снижают риск развития некоторых форм рака, но что делать, когда диагноз уже поставлен? Что посоветовать нашим пациентам?



физических больных

Сейчас, когда ожирение и сидячий образ жизни становятся все более распространенными, а данные ряда исследований однозначно указывают на их связь с онкологическими заболеваниями и свидетельствуют о положительном влиянии физической активности на здоровье, МАИР и Евросоюз уже не ждут других доказательств и дают официальные рекомендации населению вести активный образ жизни для снижения риска развития рака.

Однако когда речь идет о тех, кому уже поставлен диагноз «рак», вопрос, что же им посоветовать, исходя из современных научных данных, оказывается не таким уж и однозначным.

Пятилетняя и десятилетняя выживаемость увеличилась на четыре-шесть процентов.

В январе 2015 года в статье о роли физической активности и занятий спортом в онкологии (Oncol Hematol. 2015;94:74–86) был опубликован обзор восьми крупных исследований, в которых изучалось влияние физических упражнений на выживаемость пациентов с локализованным раком молочной железы. Результаты обзора показали: «Еженедельная физическая активность выше восьми-деяти метаболических эквивалентов (MET) обуславливает пятидесятипроцентное снижение смертности как от рака, так и от других причин», что выражается в увеличении пятилетней и десятилетней выживаемости на четыре-шесть процентов.

Как указывает ведущий автор обзора — Тьерри Буйе, онколог из клиники Авиценны в Париже, — «результат такой же, как и после химиотерапии».

И хотя это только обсервационные исследования, доктор Буйе полагает, что они дают достоверную картину благодаря своим размерам (наименьшее из них включало чуть меньше тысячи больных, наибольшее — почти пять тысяч) и за счет того, что они учитывают основные

мешающие факторы, такие как масса тела, потребление алкоголя и курение; кроме того, отмечалась гомогенность результатов включенных в обзор исследований (т. е. результаты всех включенных в обзор исследований были сравнимыми).

Тьерри Буйе также ссылается на убедительные данные ряда рандомизированных контролируемых исследований, подтвердивших, что физическая активность помогает улучшить самочувствие и функциональные возможности пациентов. Доктор Буйе, в частности, упоминает о снижении синдрома усталости, который, по его мнению, для пациентов с диагнозом «рак молочной железы» после проведенных сеансов химиотера-

пии, радиотерапии или хирургической операции является проблемой номер один и не проходит ни после сна, ни после продолжительного отдыха.

Другие исследования показали связь между физической активностью пациентов с диагнозом «рак молочной железы» и улучшением их психического состояния, социальной активности, снижением массы тела и повышением самооценки. Помимо улучшения качества жизни, добавляет доктор Буйе, физическая активность также способствует соблюдению режима лечения, что благотворно влияет на выживаемость.

Доктор Буйе ни в коем случае не призывает предписывать физические упражнения в качестве альтернативы химиотерапии, однако он убежден, что положительное влияние упражнений на течение болезни означает, что настало время рекомендовать их женщинам с ранней стадией рака молочной железы в качестве дополнения к химиотерапии.

«Нет» из Сент-Галлена

Однако когда в марте 2015 года группе экспертов задали вопрос, стоит ли обно-

снижение риска развития рака, или все дело в том, что она способствует потере веса? В какой степени наблюдаемая связь между риском рака и физической активностью может объясняться тем, что люди, регулярно занимающиеся спортом, обычно больше заботятся о своем здоровье?

«У нас пока нет веских оснований говорить пациентам, что физическая активность повлияет на исход болезни».



вить клиническое руководство по лечению этой категории больных, включив в него в качестве адъювантной терапии физические упражнения, ответ был отрицательным.

Это произошло на заседании согласительной группы на Сент-Галленской конференции, которая собирается раз в два года, чтобы обсудить результаты последних исследований и обновить клинические рекомендации по первичному лечению раннего рака молочной железы. Рассмотрев данные о влиянии физических упражнений на исход болезни, эксперты не нашли их достаточно убедительными, хотя и рекомендовали как физические упражнения, так и снижение массы тела в целях улучше-

ния общего самочувствия пациентов.

Ключевое мнение, заставившее усомниться в качестве полученных данных, принадлежало Памеле Гудвин, химиотерапевту из клиники Маунт Синай Университета Торонто, которая значительную часть своей карьеры посвятила изучению связи образа жизни с раком молочной железы. Она считает, что данные о влиянии большей физической активности на исход заболевания недостаточно убедительны для того, чтобы физические упражнения и снижение массы тела могли быть рекомендованы пациентам как факторы, улучшающие прогноз. «Клиническое руководство по адъювантной терапии рака молочной железы, разработанное Сент-Галленской

группой, направлено на повышение выживаемости и снижение риска рецидивов. Разумеется, ни я, ни кто-либо другой не против того, чтобы пациенты, которые этого хотят, были физически активными, — проблема не в этом, а в том, что у нас пока нет веских оснований говорить им, что это повлияет на исход болезни».

Памела Гудвин добавляет, что многочисленные наблюдательные исследования недостаточно хорошо себя зарекомендовали. «Это похоже на старую историю с гормонозаместительной терапией (ГЗТ) и риском возникновения рака молочной железы. В течение многих лет результаты свидетельствовали, что польза ГЗТ перевешивает риск, но когда были проведены рандомизированные исследования, стало ясно, что риск рака молочной железы при ГЗТ возрастает, а ее предполагаемая польза — просто миф».

Пэм Гудвин считает, что результаты наблюдательных исследований часто необъективны и могут ввести в заблуждение. «В таких исследованиях очевидно влияние систематической ошибки, связанной с общим здоровьем человека, о которой нельзя забывать.

Если вы возьмете тысячу пациенток с раком молочной железы и продемонстрируете, что среди физически более активных исход заболевания лучше, общая смертность меньше и даже наблюдается снижение смертности от рака, вы не сможете с уверенностью сказать, что это связано именно с физической активностью, а не с тем, что эти женщины вообще более здоровые. Это может повлиять на результат, поскольку женщины, которые следят за своим здоровьем, обычно охотнее участвуют в скрининговых программах, у них больше шансов выявить рак на ранней стадии, кроме того, они лучше соблюдают режим лечения после того, как диагноз поставлен. Вы, конечно, можете сделать поправку на все это, но это будет нелегко в отсутствие данных рандомизированных исследований».

Доктор Гудвин также не исключает возможности того, что случайный фактор может дать и обратный эффект. У женщин с изначально слабым здоровьем могут развиваться более агрессивные формы рака, биология которых на момент постановки диагноза уже сложилась и, следовательно, не поддается изменению с помощью увеличения физической активности или снижения массы тела.

Именно эта неопределенность заставила экспертную группу принять отрицательное решение. «Мы чувствовали, что в оценке данных о роли физической активности и избыточной массы тела должны руководствоваться теми же стандартами, что и в оценке медикаментозного лечения, — говорит Пэм Гудвин. — Иными словами, нам нужны достоверные данные относительно эффективности, прежде чем мы скажем нашим пациентам: если вы будете это делать, ваш прогноз значительно улучшится».

«Если бы не существовало способа получить эти данные, — добавляет она, — экспертная группа, вероятно, использовала бы другой подход». Но сейчас уже проводятся или планируются рандомизированные контролируемые исследования с целью получить достоверные данные о влиянии физической активности и снижения массы тела на прогноз заболевания. Так, в рандомизированном исследовании CHALLENGE Национального института рака Канады изучается влияние физических упражнений на риск рецидивов рака толстой кишки, а группа Дженнифер Лиджибел из Онкологического института Дейни-Фарбера в Бостоне намерена начать рандомизированное контролируемое исследование о влиянии снижения массы тела на прогноз рака молочной железы. Как и все исследования, в которых оценивается выживаемость, они потребуют времени, однако они должны дать достоверные и значимые результаты.

Тьерри Буйе находит такие рассуждения весьма разочаровывающими. Как один из учредителей Французской национальной федерации спорта и рака SAMI (sportetcancer.com) и обладатель черного пояса по карате, он провел пятнадцать лет, собирая данные и пытаясь повлиять на мнение медицинского сообщества, на практике доказывая положительную роль физической активности и спорта в жизни пациентов с диагнозом онкологического заболевания. Он не видит необходимости ждать еще десять лет.

«Мы начали в 1988 году. Вначале никто в нас не верил. В то время единственное, что говорили врачи своим пациентам, звучало так: у вас рак, вам надо отдыхать. Никаких нагрузок, никакого спорта, ничего. Потребовалось много времени, чтобы изменить эти взгляды».

Сегодня у федерации SAMI почти шестьдесят организаций-партнеров по всей Франции; они ведут курсы карате, современных танцев, йоги и тайчи, специально адаптированные для больных с разными видами хронических заболеваний. Эти курсы организованы в основном на базе местных спортзалов и центров досуга, однако доктор Буйе говорит, что медицинские клиники все больше проявляют к ним интерес. Например, Институт Гюстава Русси является партнером SAMI и дважды в неделю проводит занятия по танцам и карате.

Каждый из этих курсов, объясняет Тьерри Буйе, построен так, чтобы научить пациентов правильно выполнять упражнения и соблюдать при этом определенную интенсивность. По его словам, необходимо работать до появления пота, регулярно, три раза в неделю в течение шести месяцев, чтобы достичь биологических и клинических изменений.

Оценку риска производит лечащий врач, который должен дать письменное разрешение на эти занятия, а сами занятия проводят квалифицированные ин-

структоры, которые обязаны иметь диплом об окончании годичного университетского курса по специальности «Спорт и рак».

Политика здравоохранения во Франции

Проект SAMI получил серьезную поддержку в апреле 2015 года, когда принцип назначения физических упражнений с учетом «диагноза, физических возможностей и медицинского риска» был официально закреплен в поправке к новому закону о здравоохранении (Loi de la Sante), одобренному Национальным собранием Франции. Поправка формирует законодательную основу для этого вида медицинских услуг, определяет, кому подчиняются организации и инструкторы, проводящие подобные курсы, и устанавливает ответственность врачей, обязанных назначать «адекватную физическую нагрузку». Закон также предусматривает возмещение затрат на этот вид услуг за счет медицинского страхования.

Опубликованное вместе с поправкой краткое заявление, касающееся рака молочной железы, подчеркивает пользу физической активности в борьбе с синдромом усталости, но содержит достаточно спорное утверждение о ее влиянии на снижение частоты рецидивов и увеличение шансов на выживание более чем на пятьдесят процентов — цифры, которые также фигурируют на сайте SAMI.

Оресте Джентилини, хирург-маммолог из Европейского института онкологии (Милан), хотя и не убежден в достоверности этой цифры, однако считает, что Тьерри Буйе прав в одном: физическая активность может принести большую пользу женщинам с диагнозом «рак молочной железы», которые находятся в процессе лечения, и врачи фактически лишают своих пациенток шанса, не объясняя им этого. Он выступает за изменение такого подхода. «Долгое время мы забывали о важности здоро-



вого образа жизни. Чтобы убедить в чем-то наших пациентов, мы, в первую очередь, должны сами быть в этом убеждены. Это не так легко, поскольку врачи обычно больше внимания обращают на результаты, которые достигаются непосредственным медицинским вмешательством — хирургическим, медикаментозным или иным. Но данные, доступные сейчас, достаточно убедительны и, в целом, подтверждают идею о том, что здоровый образ жизни может быть как профилактической, так и терапевтической мерой, а значит, нам стоит приложить усилия, чтобы объяснить это нашим пациентам».

Оресте Джентилини подчеркивает, что, пережив шок после постановки диагноза и прохождения курса лечения, пациентки часто спрашивают, что они сами могут сделать, чтобы повысить свои шансы на выживание. Многие врачи говорят о важности регулярных физических упражнений, но зачастую не

объясняют, почему это важно и какую пользу они могут принести.

Доктор Джентилини сам занимается исследованиями влияния физической активности на качество жизни больных и считает, что достаточно трудно получить убедительные данные о связи этого фактора с уменьшением частоты рецидивов и увеличением выживаемости. Сейчас он набирает участников для рандомизированного контролируемого исследования, в котором планирует оценить пользу умеренного увеличения физических нагрузок у женщин с диагнозом «рак молочной железы», которые ведут сидячий образ жизни. Однако в этом исследовании будет оцениваться влияние физической активности на качество жизни и некоторые биологические параметры, а не на выживаемость.

Тем не менее Оресте Джентилини выступает за то, чтобы, основываясь на имеющихся данных, врачи все же разъ-

ясняли пациентам положительное влияние физической активности на выживаемость. «Я не уверен, что физическая активность уменьшает риск частоты рецидивов или смертности на пятьдесят, сорок или тридцать процентов, но некоторое снижение риска отмечается во всех проведенных исследованиях, и мы не можем больше игнорировать эти данные», — говорит он.

Памела Гудвин, напротив, не сомневается в том, что согласительная комиссия была права, когда настаивала на том, что необходимо получить более убедительные данные, прежде чем давать пациентам советы по поводу физической активности и снижения веса. Она ссылается на исследование Онкологического центра имени Фреда Хатчинсона, возглавляемое Энн МакТирнан, которое показало, что все три фактора — рацион питания, физическая активность и избыточный вес — влияют на физиологические медиаторы связи между образом жизни и раком (такие как эстрогены, инсулин, маркеры воспаления), однако влияние снижения массы тела и изменение рациона питания гораздо значительнее, чем влияние только физических упражнений.

Состояние неопределенности

«Мы находимся в ситуации неопределенности в отношении влияния физической активности на исход заболевания, — считает Памела Гудвин. — У нас достаточно данных, чтобы начать клинические исследования. Но нам надо быть осторожными с нашими пациентами. Я говорю об этом со всеми своими больными и рекомендую внести некоторые изменения в их образ жизни. В нашем центре предлагаются оздоровительные программы, где мы разрабатываем для женщин индивидуальные планы тренировок, даем реко-

«Долгое время мы забывали о важности
здорового образа жизни».

мендации по питанию и похуданию, если у них избыточный вес. И у нас есть группа пациенток, которым это действительно нравится».

Однако доктор Гудвин подчеркивает, что это по душе далеко не всем. «Одной из причин является то, что женщины не хотят испытывать чувство вины по поводу того, что их стиль жизни может способствовать развитию заболевания или рецидива. Многие из них малоактивны и имеют избыточную массу тела. Некоторые просто не хотят менять привычный образ жизни. В отсутствие веских доказательств того, что это положительно повлияет на исход болезни, я могу только сказать им: мы изучаем эту проблему и надеемся, что исследования подтвердят роль физической активности в повышении шансов на выживание, но точных данных у нас пока нет».

А что же Французский национальный институт рака (INCa)? Поддерживают ли его сотрудники позицию Сент-Галлена, и если да, то что они думают о поправке к закону о здравоохранении?

Жюли Гайо, ведущий специалист INCa по третичной профилактике, не сомневается, что данных по влиянию

физической активности на выживаемость недостаточно: «Мы можем сказать, что, хотя наблюдательные исследования и показали положительный результат, он пока не был подтвержден рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями».

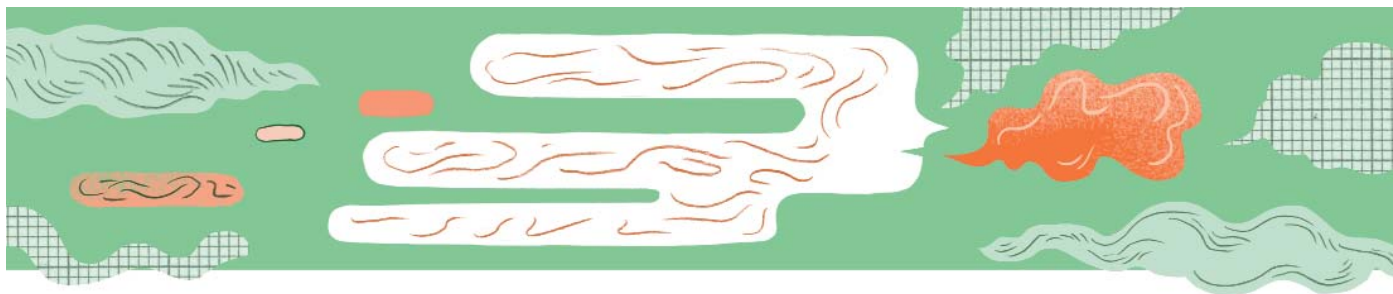
«А что касается поправки к закону о здравоохранении, — поясняет Жюли Гайо, — с INCa просто не посоветовались». Она соглашается с тем, что на основании имеющихся данных было бы неправильно считать, что физическая активность снижает смертность на пятьдесят процентов. Однако Жюли надеется, что эта формулировка будет изменена, когда закон будет рассматриваться верхней палатой Сената в конце этого года.

В целом Жюли Гайо поддерживает общий принцип, что врачи должны поощрять пациентов вести более активный образ жизни, и согласна с тем, что для этого требуется изменение менталитета: «Врачам трудно рекомендовать пациентам физическую активность, поскольку они не получили соответствующее образование и не владеют информацией о пользе физических упражнений как для

онкологических больных, так и для больных, страдающих другими хроническими заболеваниями, да и для населения в целом».

Широкое освещение проблемы в средствах массовой информации вызвало интерес как среди пациентов, так и среди врачей, многие из которых хотели бы получить вполне определенные рекомендации. INCa может дать такие рекомендации и сделает это, но только после получения достоверных результатов.

Для доктора Гайо это, в первую очередь, означает результаты рандомизированных контролируемых исследований о влиянии на качество жизни онкологических больных, их физическую форму в целом, включая проявления синдрома усталости, не только занятий спортом, но и более активного образа жизни. «Наши рекомендации должны касаться типа, продолжительности и интенсивности физических упражнений, которые необходимы для достижения эффекта, — говорит она. — Они не должны подчеркивать влияние физической активности на выживаемость. Для этого нам нужны более веские доказательства». ■



Федро Пеккатори: мы учим мир боротся с раком

Сначала он был учеником, затем стал преподавателем. Сейчас Федро Пеккатори возглавляет всю образовательную программу Европейской школы онкологии и точно знает, чего хочет добиться.

Между моей работой в клинике и работой в Европейской школе онкологии (ЕШО) нет существенной разницы: моим приоритетом всегда является поиск варианта оптимального лечения для каждого пациента», — именно так Федро Пеккатори, специалист по опухолям женских половых органов и сохранению репродуктивной функции из Европейского института онкологии в Милане, определяет свою роль в качестве научного директора ЕШО. Этот пост профессор Пеккатори занял в январе этого года. Сейчас он, используя уникальные возможности

Школы, руководит всей ее образовательной программой, направленной на выполнение главной миссии — способствовать снижению смертности от рака, повышая уровень образования и совершенствуя навыки всех специалистов, работающих с онкологическими больными. Оба предшественника нового директора — Альберто Коста, а до него Умберто Веронези — были основателями ЕШО. Федро Пеккатори — их ученик и последователь.

Уникальный вклад

Профессор Пеккатори занял свой пост в тот момент, когда ЕШО уже не является единственной в Европе орга-

низацией, обеспечивающей подготовку специалистов в области онкологии, как это было на заре ее существования. Однако он считает, что вряд ли кто-то может конкурировать с тем уникальным вкладом, который ЕШО продолжает вносить в европейское онкологическое образование. Призвание ЕШО отражено в ее девизе: «Learning to care» — «Учимся лечить и заботиться». «Нас интересует не просто обучение определенным методикам или объяснение природы рака, в центре нашего внимания — сам пациент», — говорит Пеккатори, для которого забота о больных всегда была важнейшим стимулом. Однако именно интерес к исследованиям

в свое время определил выбор его профессии: после получения диплома врача в Миланском университете он решил специализироваться в онкогинекологии. «В течение первого года моей работы в клинике я почти не выходил из лаборатории и редко видел пациентов. Я работал над иммунологическими аспектами опухолей репродуктивной системы, особенно меня интересовал рак яичников. Сейчас эта область активно изучается, но в то время исследования только начинались». Изучение патологического процесса всегда имело для Пеккатори особую привлекательность. «Я считал, что это лучший способ понять истоки болезни. Двадцать пять лет назад рак — и в особенности злокачественные опухоли женской половой системы — требовали серьезных фундаментальных исследований».

После года, проведенного в лаборатории, Федро Пеккатори вернулся к клинической работе. «Мне действительно нравилось работать с пациентами, но мой интерес к научным исследованиям никуда не исчез, — вспоминает он. — Мне кажется, что хороший врач должен заниматься и тем, и другим. Сейчас мы называем это “трансляционными исследованиями”, но тогда, в восьмидесятые, специального названия не существовало».

Пеккатори продолжил свою специализацию в Клинике Сан Джерардо в Монце, небольшом городке к северу от Милана. Именно там он получил мудрый совет, фактически перевернувший его карьеру. Константино Маньони, профессор, с которым он работал, имел тесные контакты с Онкологическим институтом Южной

Швейцарии в Беллинцоне и посоветовал Пеккатори поехать туда на месяц, чтобы изучить технологию проведения фаз I и II клинических исследований, которые в Италии тогда не выполнялись.

Как раз в то время директор института Франко Кавалли искал временную замену одному из своих ассистентов, которого призвали на военную службу. «Я тогда только что женился, и у меня не было постоянной зарплаты в Италии, поскольку в то время зарплата врачам-стажерам не полагалась, так что я был счастлив, что нашел работу», — с улыбкой вспоминает профессор Пеккатори. В конце концов он остался в Швейцарии на два года. Ему пришлось лечить больных с различными видами опухолей в условиях, которые коренным образом отличались от тех,



Федро Пеккатори совмещает свои новые обязанности научного директора Европейской школы онкологии с клинической практикой и исследовательской деятельностью в Европейском институте онкологии в Милане

All photos by © Davide Balducci

«Я считаю, что все женские опухолевые заболевания следует лечить в отдельных центрах, где есть специалисты всех необходимых профилей и возможность учитывать специфику этих заболеваний».

к которым он привык в Италии. «Раньше я был только исполнителем решений, которые принимал мой наставник, а здесь мы сами должны были принимать решения и нести за них ответственность. Это была отличная школа, которая существенно изменила мои представления о клинической практике», — считает ученый.

Там же он познал и некоторые горькие истины, касающиеся природы научного прогресса. В самом начале стажировки его пригласили прочитать лекцию о раке яичников, и Пеккатори с большим энтузиазмом рассказал о потрясающих результатах использования цисплатина. «Я назвал эту терапевтическую инновацию “парадигмой успеха”», — вспоминает он. В тот же день его вызвали к женщине, умиравшей от резистентной к терапии опухоли яичников. «Именно тогда я осознал, какая почти непреодолимая пропасть разделяет то, что наши престижные журналы называют “огромным достижением”, и то, что является лишь небольшим улучшением с точки зрения наших пациентов».

Гендерная онкология

Получив докторскую степень в области онкогинекологии, Федро Пеккатори переехал в Нидерланды, чтобы продолжить свои исследования в отделе-

нии патологической анатомии Амстердамского свободного университета. Первоначально он сосредоточил свое внимание на раке шейки матки и разработке модели соответствующей вакцины, но позже занялся изучением всего спектра опухолей женской репродуктивной системы.

«Именно тогда я заинтересовался тем, что сегодня мы называем гендерной онкологией», — говорит профессор Пеккатори. После основания в Милане в 1994 году Европейского института онкологии он воспользовался возможностью вернуться в Италию и тех пор живет там. Сейчас он возглавляет направление, связанное с сохранением репродуктивной функции, и работает с женщинами, которые, несмотря на онкологический диагноз, хотят сохранить шанс иметь детей после прохождения лечения.

Федро Пеккатори приходится работать с пациентками, которым диагноз «рак» был поставлен во время беременности, что является в высшей степени травмирующим событием и встречается у одной из каждой тысячи беременных женщин. «Несколько лет назад нам часто приходилось выбирать между спасением жизни матери или ребенка. Сейчас мы можем спасти обоих», — говорит Пеккатори.

Сложное лечение таких пациенток требует объединенных усилий специа-

листов сразу в нескольких областях, глубокого понимания воздействия гормонов на опухоль и на развитие плода, влияния побочных эффектов химиотерапии. Такие «мультидисциплинарные команды» уже есть в Европейском институте онкологии, но они в основном дают дистанционные консультации врачам, работающим с пациентами на местах. «Мы консультируем наших коллег из других клиник и помогаем им принимать оптимальные решения по таким деликатным вопросам, как идеальный возраст для родоразрешения в тех случаях, когда необходимо лечение, потенциально токсичное для плода (например, использование трастузумаба или лучевой терапии). Что касается химиотерапии во время беременности, то после длительных дебатов мы решили, что онкологический центр не лучшее место для матери и ребенка, поэтому наши пациенты обычно направляются в родильные учреждения».

Подходящая обстановка

Идеальное место для лечения женщин с опухолями репродуктивной системы — вопрос, который занимает профессора Пеккатори не только из-за особой ситуации, вызванной беременностью. Он вообще считает, что для лечения женщин должны создаваться специальные центры.

«Раньше я был только исполнителем решений, которые принимал мой наставник, а здесь мы сами должны были принимать решения и нести за них ответственность».

«Рак молочной железы и гинекологические опухоли часто имеют одну и ту же молекулярную основу. Даже другие виды опухолей, если они встречаются у женщин, реагируют на гормоны, и значит, необходимо учитывать этот фактор. С другой стороны, каждая женщина с диагнозом “рак” сталкивается с одними и теми же практически проблемами: что делать с семьей и работой, с детьми, с мужьями, которые далеко не всегда готовы к такому сложному моменту в их семейной жизни. Вот почему я считаю, что все женские опухолевые заболевания следует лечить в отдельных центрах, где есть специалисты всех необходимых профилей и возможность учитывать специфику этих заболеваний».

Новые задачи

Все эти вопросы не перестали волновать профессора Пеккатори и после того, как он стал научным директором ЕШО. Как и оба его предшественника, он продолжает совмещать клиническую практику со своими новыми обязанностями.

Это слишком большая нагрузка для одного человека. Но Фредо Пеккатори давно привык к тяжелой работе и постоянной смене деятельности. Его обычный день начинается в 6.30 утра, он добирается до работы на велосипеде и возвращается домой в 7.30 вечера, как раз к ужину с женой и детьми. «Единственное, о чем я сожалею, — это недостаток времени для своей семьи», — говорит Пеккатори.

Он рассматривает свое назначение на пост научного директора просто как расширение своих связей с ЕШО, которые продолжают уже много лет, еще с того времени, когда он был студентом, а затем преподавателем Школы.

«ЕШО была частью моей профессиональной жизни с самого начала моей карьеры. Я могу даже сказать, что она была частью моей личной жизни, поскольку свой медовый месяц я провел в



Профессор Пеккатори планирует сосредоточить деятельность ЕШО на тех аспектах онкологии, которые чрезвычайно важны для пациентов, но не интересуют другие организации, также занимающиеся образованием специалистов-онкологов.

«Наша целевая аудитория – молодое поколение онкологов и даже студенты-медики. Мы можем повлиять на их представления о том, что такое рак, как с ним бороться и как расставить приоритеты в этой борьбе».

Амстердаме, когда там проходил мастер-класс ЕШО по онкогинекологии. Мы воспользовались этой ситуацией, так как тогда у нас не было денег. Я посетил мастер-класс, а моя жена осматривала город, а после окончания курса мы провели там еще несколько дней. Мы жили в прекрасном месте с видом на каналы».

Его ранние контакты с ЕШО были связаны как с европейским, так и с итальянским опытом. «Я помню курсы, посвященные раку молочной железы, на Орта Сан Джулио, небольшом острове на озере Орта в Северной Италии. Это были лучшие мастер-классы для начинающих онкологов, открывшие прекрасные новые возможности для их участников. Там мы встречались с коллегами из разных европейских (и не только европейских) стран, в том числе с ведущими специалистами в этой области. Это позволило установить связи, действительно полезные для нашей профессиональной деятельности и не прервавшиеся по сей день».

Сегодня возможности подготовки молодых онкологов значительно расширились, и профессор Пеккатори планирует сосредоточить деятельность ЕШО на тех аспектах онкологии, которые чрезвычайно важны для пациентов, но не интересуют другие организации, также занимающиеся образованием специалистов-онкологов.

«Сейчас есть области онкологии, в которых получить усовершенствованное образование можно лишь благодаря ЕШО. Это касается не только вопросов уровня дохода или непосредст-

венно самой организации, но также и экономических интересов. Мы можем предложить образовательные программы, включающие различные современные методы лечения, не представляющие интерес для фармацевтических компаний, поскольку они не связаны с использованием лекарственных препаратов. Можно сказать, что фармацевтическая индустрия является нашим единственным реальным конкурентом в области образования, так как фармацевтические компании, естественно, фокусируют внимание на тех видах злокачественных опухолей, которые можно лечить с помощью их продукции, причем одинаково во всех странах».

Проводимые ЕШО мастер-классы, напротив, учитывают особенности регионов, в которых они проводятся. «Разумеется, для каждого вида опухоли предусмотрен некий оптимальный вид лечения, но регионы отличаются друг от друга как организацией системы здравоохранения, так и экономическими возможностями. Мы должны принимать во внимание эти особенности, поэтому половина преподавателей наших мастер-классов являются одновременно и региональными экспертами».

В последние годы роль ЕШО в определении приоритетов глобальной политики в области онкологии постоянно растет благодаря таким инициативам, как Всемирный онкологический форум – серия конференций с привлечением мировых экспертов, которыми Фредо Пеккатори особенно гордится.

«Нам нужен глобальный план борьбы с раком, особенно сейчас, когда в

нашем распоряжении есть эффективные инструменты, например вакцина против вируса папилломы человека, которые могут устранить пропасть между богатыми и бедными странами, – считает ученый. – Профилактика очень важна, но мы сейчас можем лечить рак и спасать жизни, используя доступные и недорогие препараты». Профессор Пеккатори подчеркивает, что смертность от рака молочной железы во всем мире можно значительно сократить, если каждая страна получит доступ к 80% лекарственных препаратов из «Перечня основных лекарственных средств» ВОЗ. «То же можно сделать и для некоторых детских онкологических заболеваний, например острого лимфобластного лейкоза, который можно лечить с помощью нескольких давно существующих и известных препаратов, одновременно улучшая систему здравоохранения», – добавляет Пеккатори.

Способствовать распространению доступных методов лечения злокачественных опухолей во всех странах – так Фредо Пеккатори видит свою задачу на новом посту. «Мы можем оказать существенное влияние на системы здравоохранения в разных странах, хотя мы и не касаемся политики. Наша целевая аудитория – молодое поколение онкологов и даже студенты-медики. Мы можем повлиять на их представления о том, что такое рак, как с ним бороться и как расставить приоритеты в этой борьбе». Как указывает профессор Пеккатори, такой интернациональный подход – не новое веяние, еще двадцать лет назад он сам принимал уча-

Наши сотрудники

Никто не может работать в одиночку. Как и его предшественники, Федро Пеккатори опирается на сплоченную команду, которая обеспечивает высокое качество обучения в Европейской школе онкологии, привлекая все более широкую аудиторию в Европе и за ее пределами. «В ЕШО очень преданные сотрудники. Без них невозможно было бы поддерживать столь высокие стандарты. Я счастлив сотрудничать с ними. Я не бросаю свою работу в качестве врача и исследователя, поэтому мне потребуются их поддержка и профессионализм», – говорит профессор Пеккатори.



Сотрудники (слева направо): **Долорес Кнупфер** – Восточно-Европейская и Балканская программа, программа «Лимфома», мероприятия; **Лора Рикетти** – мероприятия; **Габриэле Маджини** – контакты, коммуникация; **Луис Карвальо** – Латинско-американская программа; **Федро Пеккатори** – научный директор; **Альберто Коста** – главный исполнительный директор и редактор *Cancer World*; **Марина Фрегонезе** – Программа «Редкие виды рака»; **Коринн Холл** – издательский отдел и Стипендиальная программа подготовки в клинических центрах; **Лорена Камарини** – администратор; **Франческа Марангони** – программа «Рак молочной железы», онлайн-конференции, Всемирный онкологический форум, мероприятия; **Катрина Мельхер** – главный операционный директор; **Елена Форте** – мероприятия; **Александра Дзампетти** – квалификационные сертификаты по раку молочной железы, мероприятия.

На снимке отсутствуют: **Даниелла Менгато** – Программа содействия прогрессу в лечении рака, Евразийская программа, Программа по арабским странам, мероприятия; **Паоло Гатти** – администратор; **Рита Де Мартини** – Программа «Рак предстательной железы», мероприятия

стие в Latinoамериканской программе ЕШО. Что изменилось, так это потенциал для организации обучения на глобальном уровне. Это увеличивает возможности ЕШО работать в новом виртуальном пространстве.

Школа предприняла хороший старт, организовав онлайн-конференции (e-grandrounds), проводимые раз в две

недели и доступные участникам со всего мира, на которых они могут в режиме реального времени задавать вопросы и обсуждать проблемы с ведущими экспертами. «Мы бы хотели расширить онлайн-доступ ко всем нашим курсам, чтобы дать возможность большому числу людей участвовать в них, если они не могут лично присутство-

вать на наших семинарах. Уже сейчас есть возможность следить за нашими онлайн-конференциями со смартфона даже из отдаленной части Африки. Это именно тот охват аудитории, к которому мы должны стремиться, поскольку это соответствует тенденциям глобализации», — считает Фредо Пеккатори. ■