

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

4 Передовая

Действовать сообща:
специализированные центры
по лечению рака предстатель-
ной железы

13 Наш мир

Доступная онкологическая
помощь: глобальный мираж?

16 Современный взгляд

Метаболизм опухолевой
клетки – потенциальная
мишень для противоопухоле-
вой терапии

24 Современный взгляд

Ускорить прогресс
в иммунотерапии

32 Голос пациента

Путешествие в Европейское
агентство по лекарственным
средствам

38 Прожектор

Раскрывая возможности
профилактики

45 В фокусе

Как умирают врачи



Would you like to receive a regular free copy of Cancer World? To receive a printed copy, please complete our online form <http://bit.ly/CW-print>. If you prefer to read it online, please sign up to receive weekly email alerts of new articles at <http://bit.ly/CW-online>. The full version can also be viewed online at www.cancerworld.org.

Cancer World is published six times a year by the European School of Oncology. It is distributed at major conferences, and mailed to subscribers and European opinion leaders.



Давид Заридзе
Главный редактор
журнала
Cancer World
(русское издание)

Уважаемые читатели!

В новом номере нашего журнала, как, собственно, и в предыдущих, мы обсуждаем наиболее важные, первостепенные проблемы онкологии. В передовой статье мы обращаемся к организационным вопросам. В этой статье, посвященной лечению рака предстательной железы, убедительно доказано, что лечить данную форму рака нужно в специализированных клиниках (European Prostate Cancer Unit), в которых работают высококвалифицированные специалисты — урологи, радиологи и химиотерапевты, имеющие значительный опыт в лечении этой формы рака предстательной железы. При этом, кроме качественных показателей, учитывается и число пролеченных за год больных. Уверен, что такой опыт должен быть распространен и на все остальные формы онкологической патологии.

Доступность лечения для онкологических больных, как выяснилось, является не только нашей, российской, «головной болью». Автор статьи, посвященной этой проблеме, утверждает, что только страны с доминирующим финансированием государственного сектора могут обеспечивать всеобщую и доступную онкологическую помощь. Он приводит пример Франции, страны с доминирующим частным сектором, которая тратит на онкологию свыше 11 миллиардов евро в год. Тем не менее нужды онкологических больных там удовлетворяются не полностью. Что же говорить о развивающихся странах, где здравоохранение получает мизерную долю от бюджета стра-

ны? В конце статьи автор, противореча сам себе, утверждает, что не существует прямой зависимости «инвестиции — результат». Слишком большие затраты на онкологию, как и на любую отрасль, имеют сомнительную ценность и создают почву для коррупции.

«Новое — это хорошо забытое старое». Эта пословица как нельзя лучше подходит к возобновившемуся интересу к уникальным особенностям метаболизма опухолевой клетки, описанным еще в 1924 году немецким биохимиком Отто Варбургом (так называемый эффект Варбурга). В статье, посвященной этой теме, предлагается использовать в качестве мишеней для противоопухолевой терапии мутировавшие гены, которые поддерживают уникальные свойства опухолевой клетки поглощать глюкозу и другие питательные вещества. Эта статья перекликается с мнением лауреата Нобелевской премии Джима Уотсона, высказанным им в интервью корреспонденту CW, что «поиск слабых звеньев в метаболизме опухолевых клеток», скорее всего, приведет к прорыву в лечении рака (см. предварительный пилотный выпуск русского издания CW). Противоопухолевая эффективность препаратов, «нацеленных» на метаболизм опухолевых клеток (в частности, давно известного антидиабетического препарата метформина), изучается в нескольких клинических исследованиях.

В журнале критически освещены достижения и проблемы иммунотерапии рака, ее новой парадигмы блокады иммунных контрольных точек («чек-пойнт бло-

кады»). Этот терапевтический подход позволяет поддерживать активность иммунитета путем блокирования иммунных контрольных точек с помощью молекул, связывающихся с поверхностными рецепторами Т-лимфоцитов, такими как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4) или рецептор запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1), экспрессируемые на поверхности активированных Т-клеток и обычно снижающими активность иммунного ответа. Препараты, действие которых основано на этом принципе, уже более или менее успешно применяются в клинической практике. Однако механизмы их активности или, наоборот, отсутствия активности до конца не ясны.

Как и в предыдущем материале, в статье, которая знакомит нас с работой Европейского медицинского агентства (ЕМА), подчеркивается необходимость найти пути к совершенствованию и ускорению процесса испытания и регистрации лекарственных средств. Этот вопрос давно уже стоит на повестке дня всех заинтересованных сторон, как фармацевтических компаний и регулирующих органов, так и врачей и больных. Для последних быстрый доступ к новым эффективным лекарствам является без преувеличения вопросом жизни и смерти.

В номере также представлена новая, пересмотренная версия Европейского противоракового кодекса. Казалось бы, тривиальная проблема, но, как показала практика, первичная профилактика является наиболее эффективным методом противораковой борьбы. Снижение

смертности от злокачественных опухолей, которое мы наблюдаем в мире, в том числе и в России, является в значительной степени результатом первичной профилактики, в частности профилактики табачного канцерогенеза.

Практически неразрешимая, с моей точки зрения, этическая проблема, нужно ли лечить «неизлечимых» больных, обсуждается в статье «Как умирают врачи». Ответа на поставленный вопрос у автора нет. Однако он напоминает нам о десятках, а то и сотнях случаев, когда мы, врачи-онкологи и не только, старались, не жалея сил, «лечить» неизлечимых больных, заведомо зная, что наши усилия могут продлить им жизнь лишь на пару недель. Пару недель, которые не сулят им ничего хорошего, и эту продленную жизнь лишь с натяжкой можно назвать жизнью. Врачи умирают не так! Зная о болезнях больше, чем обычные больные, в критическом состоянии они категорически отказываются от лечения, которое они назначили бы своим больным. Есть над чем задуматься...

В заключение позвольте обратить ваше внимание на то, что редакционный коллектив русского издания *CW* расширился. Мы создали редакционный совет и пригласили участвовать в его работе известных всем вам ученых-онкологов: академика М.Р. Личиницера, профессоров В.А. Горбунову, Е.Н. Имянитова и В.Б. Матвеева.

До новых встреч!

Д. Заридзе

Действовать сообща: специализированные центры по лечению рака предстательной железы

Лечением пациентов с диагнозом «злокачественная опухоль» должна заниматься команда профессионалов разных специализаций, которые вместе работают, вместе учатся и вместе совершенствуются. **Саймон Кромптон** анализирует опыт внедрения именно такого мультидисциплинарного подхода к лечению рака предстательной железы.



Диагноз «рак предстательной железы» — это почти всегда поиск нелегких решений. Опыт большинства мужчин, которым был поставлен этот диагноз, связан с отсутствием полной ясности относительно выбора оптимального метода лечения, беспокойством по поводу потенциальных побочных эффектов, которые могут в дальнейшем оказать существенное влияние на качество жизни, и неуверенностью в благоприятном прогнозе. Обзор, опубликованный в 2014 году в журнале *VMJ Open Oncology*, свидетельствует о том, что состояние тревожности с клиническими проявлениями отмечается у каждого четвертого пациента при постановке диагноза, у каждого седьмого — в процессе лечения и у каждого шестого — после проведенного лечения.

Однако Джобст Плог (74 года, бывший директор телевизионной компании) не может сказать о себе ничего подобного: он весьма доволен своим пребыванием в Клинике Мартини в Гамбурге. Джобст перенес нервосохраняющую радикальную простатэктомию; при этом еще до операции он получил подробную консультацию относительно существующих терапевтических опций, ему дали выбрать не только способ лечения, но и лечащего врача, а также предоставили возможность посетить предшествующую лечению конференцию с участием нескольких специалистов в этой области. «И врачи, и весь персонал клиники действуют как единая команда, используя свой опыт и профессиональные знания в организации процесса лечения», — говорит Джобст Плог. Диагноз «рак предстательной железы» предполагает возможности выбора, которые требуют подробного разъяснения, поскольку каждая из этих возможностей связана с определенным риском и в каждом случае необходим сложный анализ соотношения риска и пользы. Хирургическое лечение и лучевая терапия дают более высокие шансы на выздоровление, но вы-

зывают широкий спектр побочных эффектов. Так, у некоторых мужчин это импотенция и недержание мочи, что, без сомнения, существенно влияет на качество жизни в дальнейшем.

Примерно у двух из десяти пациентов отмечается одно из серьезных и, к сожалению, нередко встречающихся после радикальной простатэктомии осложнений — длительно сохраняющееся недержание мочи. Однако известно, что на частоту подобных осложнений влияют такие факторы, как возраст, общее физическое состояние пациента, выбор метода хирургического вмешательства и клиники, в которой проводится лечение. К примеру, материалы госпитальной базы данных Клиники Мартини свидетельствуют о том, что функция мочеиспускания после операции остается в норме более чем у девяти из десяти пациентов, по сравнению со средними показателями по Германии — пять-шесть из каждых десяти пациентов, которым проводились такие же оперативные вмешательства (данные Harvard Business Case Collection 2014, case 714-471).

Выбор оптимального метода лечения для каждого пациента требует непредвзятой оценки со стороны экспертов разных специализаций.

Менее радикальные подходы, такие как активное настороженное наблюдение, предполагающее постоянный мониторинг состояния пациента, снижают риск возникновения побочных эффектов и проведения неоправданных медицинских вмешательств, однако при этом сохраняется опасность увеличения размеров опухоли, что, в свою очередь, затрудняет лечение в будущем.

В любом случае пациенты часто сталкиваются с необходимостью сложного

выбора, что связано с психологическим стрессом. Выбор оптимального метода лечения для каждого пациента требует ясного понимания им своего состояния и непредвзятой оценки со стороны экспертов разных специализаций (а не только уролога или радиотерапевта). Именно такой мультидисциплинарный подход, принятый в Клинике Мартини, помог Джобсту Плогу взвесить все «за» и «против» и убедиться в том, что он принял правильное решение. Ему не только рассказали обо всех возможных вариантах лечения, но и предоставили информацию в печатном виде. Он сам участвовал в принятии решения относительно выбора метода лечения. «Во время лечения для меня не было никаких сюрпризов, поскольку я получил подробную информацию и был хорошо подготовлен», — говорит Джобст Плог.

Специализированные мультидисциплинарные центры с независимым аудитом

Что отличает Клинику Мартини и еще 96 центров в Германии от большинства европейских онкологических клиник? То, что они являются сертифицированными центрами для лечения рака предстательной железы, т. е. специализированными мультидисциплинарными центрами с независимым аудитом. Это модель, которую многие ведущие европейские онкологи, в том числе представители Европейской школы онкологии (ЕШО) и организации *Europa Uomo* — коалиции пациентских групп, объединяющих больных раком предстательной железы, — рассматривают как будущее этой области онкологии в Европе. В основе данной модели лежит принцип, что ни хирург, ни радиотерапевт, ни другой специалист не должен лечить рак предстательной железы, если он не специализируется в этой области, и ни один врач не должен единолично принимать решения, касающиеся лечения конкретного пациента. Пациент должен не просто получать информацию, он должен быть вовлечен в процесс принятия ре-



Рассматриваются все возможности. В первичной консультации пациентов в Центре по лечению рака предстательной железы Миланского национального института рака принимают участие специалисты разного профиля: уролог, радиотерапевт, химиотерапевт, психолог и медсестра

шения, и его мнение необходимо учитывать.

«Это логичный путь, — считает Риккардо Вальдани, возглавляющий программы «Радиоонкология 1» и «Рак предстательной железы» в Миланском национальном институте рака, а также являющийся координатором Программы ЕШО «Рак предстательной железы». — Если мы проанализируем опыт лечения рака молочной железы (РМЖ), станет ясно, что будущее — за сертифицированными и аккредитованными специализированными центрами. Это означает, что качество лечения в них должно оцениваться независимыми органами». Как считает доктор Вальдани, идея специализированных центров возникла

не на пустом месте. Аналогичная модель уже создана и постепенно внедряется в Европе для лечения РМЖ.

Принимая во внимание, что показатели выживаемости при РМЖ значительно варьируют в европейских странах, две резолюции Европейского Парламента 2003 и 2006 годов, а также декларация по борьбе против РМЖ от 2010 и 2015 годов призвали страны — члены Евросоюза обеспечить всем женщинам равный доступ к лечению в специализированных маммологических центрах, сертифицированных в соответствии с критериями качества, установленными Европейским обществом онкологов-маммологов.

Существуют данные, что пятилетняя выживаемость среди женщин, лечив-

шихся в таких специализированных центрах, на 18% выше (BMJ. 2012; 344:1e9). Кроме того, результаты исследований в области РМЖ и других видов опухолей свидетельствуют, что наивысшие показатели успешности лечения и степени удовлетворенности пациентов отмечаются именно в специализированных мультидисциплинарных центрах. Участие специалистов разного профиля и большое число пациентов создают условия для совершенствования навыков и повышения качества лечения, а принцип мультидисциплинарности помогает обеспечить оперативность и индивидуальный подход, а также четкое соблюдение протоколов лечения.

Требования к Европейским центрам по лечению рака предстательной железы

Международная рабочая группа, включающая ведущих европейских онкологов различных специальностей, представителей европейских научных обществ и пациентских организаций, разработала критерии и стандарты для центров по лечению рака предстательной железы. Результатом работы этой группы явился программный документ, опубликованный в *Critical Reviews in Haematology and Oncology* в прошлом году. Он содержит перечень необходимых и достаточных требований, которым должно соответствовать медицинское учреждение для того, чтобы получить статус Европейского центра по лечению рака предстательной железы. Выработанные критерии представляют собой консенсус по 40 обязательным и рекомендованным пунктам, включая следующие:

Европейские центры по лечению рака предстательной железы

- представляют собой междисциплинарные и многопрофильные группы и соответствующие инфраструктуры, которые могут оказывать все виды медицинской помощи больным раком предстательной железы — от первичной диагностики до наблюдения и реабилитации после лечения, а также поддерживающей терапии на поздних стадиях болезни;
- предоставляют специализированные медицинские услуги в следующем объеме: общее число пациентов — не менее 100 в год; для хирургов — не менее 50 радикальных простатэктомий в год; для радиологов — применение радикальной или адъювантной лучевой терапии не менее 50 раз в год; для химиотерапевтов — не менее 50 пациентов в год;
- не обязательно представляют собой территориально единое целое, но лечение каждого пациента, как срочное, так и долгосрочное (включая активное пристороженное наблюдение), осуществляются единой междисциплинарной командой специалистов;
- необходимо поддерживать сотрудничество с другими структурами (например, службами психологической поддержки и паллиативной помощи), являющимися официальными партнерами Центров по лечению рака предстательной железы.

Образование и научная деятельность

- Центры обязаны обеспечивать условия для проведения постоянного междисциплинарного и многопрофильного образовательного процесса в области рака предстательной железы, а также для исследовательской деятельности.
- Центры должны активно привлекать пациентов к участию в клинических и научных исследованиях.

Клинические руководства/протоколы

- Центры обязаны иметь четкие клинические руководства, основанные на принципах доказательной медицины и используемые для диагностики и лечения всех стадий рака предстательной железы.
- Протоколы лечения должны быть утверждены ведущими специалистами Центра; новые протоколы и поправки к ним обязательно обсуждаются группой ведущих специалистов.

Документы и аудит

- Электронная база данных Центра должна содержать обязательный объем сведений о каждом больном: клинический диагноз, гистологический диагноз, хирургическое лечение, радиотерапия, брахитерапия, адъювантная терапия, план наблюдения, паллиативное лечение, клинический исход и последующее наблюдение, а также побочные эффекты и осложнения.
- База данных должна быть доступна для аудита.
- Клинические исходы должны соответствовать обязательным показателям качества лечения.
- Отчеты о деятельности Центра и о результатах аудита должны предоставляться ежегодно и соответствовать намеченным показателям качества лечения и его результатов.
- Внутренний аудит для оценки качественных показателей и внесения необходимых поправок в протоколы лечения должен проводиться по крайней мере дважды в год.

С полным текстом документа можно ознакомиться в *Critical Reviews in Haematology & Oncology*. 2015;95:133-143.

Доводы в пользу создания мультидисциплинарных центров по лечению рака предстательной железы

Мультидисциплинарный подход к лечению рака уже давно получил широкое признание как оптимальный путь для достижения наилучших возможных результатов. Но аргументы в пользу такого

подхода к лечению именно рака предстательной железы особенно веские. Как раз в этом случае вопрос о «наилучшем» методе диагностики и лечения локализованного заболевания может вызвать бурные дискуссии, касающиеся преимуществ и недостатков различных диагностических тестов, сравнительных достоинств хирургического лечения,

брахитерапии, лучевой терапии в сочетании с хирургией, активного пристороженного наблюдения, а также роли новых препаратов и выбора сроков для их назначения. Все это должно быть тщательно взвешено с учетом индивидуальных особенностей пациента и его жизненных приоритетов. Мультидисциплинарные центры по лечению рака пред-

стательной железы представляют собой структуры, в которых урологи, радиотерапевты, химиотерапевты и психологи, специализирующиеся в этой области, имеют возможность объединить свои усилия для выбора оптимального варианта лечения и дальнейшего ведения пациента.

В Германии создание таких центров поощряется на государственном уровне с 2003 года. В процессе задействована система сертификации, которая осуществляется Немецким онкологическим обществом (Deutsche Krebsgesellschaft): сначала появились подобные центры по лечению РМЖ, затем — колоректального рака и, наконец, в 2008 году — рака предстательной железы. К 2014 году около трети всех больных с диагнозом «рак предстательной железы» в Германии лечились в сертифицированных центрах. Для получения сертификата каждый центр должен удовлетворять ряд требований и опубликовать показатели качества. Требования к центрам были разработаны комиссией экспертов, включающей представителей всех специальностей, занимающихся лечением рака предстательной железы, а также пациентских организаций. Эти требования легли в основу 40 новых стандартов, разработанных Инициативой ЕШО по организации в Европе центров лечения рака предстательной железы (ESO Prostate Cancer Units Initiative) и опубликованных в прошлом году в журнале *Critical Reviews in Haematology and Oncology*.

Немецкий опыт вдохновляет европейцев на совершенствование лечения рака предстательной железы. Но что можно сказать об опыте работы и достижениях этих специализированных мультидисциплинарных центров?

В ежегодном отчете Немецкого онкологического общества за 2014 год опубликован анализ деятельности 92 урологических отделений, получивших сертификаты Центров по лечению рака предстательной железы. Он показал, что в каждом из них ежегодно лечится не ме-

нее 100 пациентов с впервые установленным диагнозом «рак предстательной железы». Число радикальных простатэктомий за несколько лет снизилось, и это свидетельствует о том, что предпочтение все чаще отдается менее агрессивным методам.

С 2010 по 2013 год доля пациентов, находящихся под активным наблюдением, увеличилась более чем в шесть раз — с 2,5 до 16%. Доля пациентов, получающих психоонкологическую помощь, за этот же период более чем удвоилась — с 8 до 17%.

Именно постоянный мониторинг качества и оценка результатов лечения отличают Центры по лечению рака предстательной железы.

«Мы стараемся, чтобы наши оценки действительно отражали качество лечения, — говорит Симоне Вессельманн, руководитель Отделения сертификации Немецкого онкологического общества. — Независимые аудиторы из Института ОнкоЗерт (OnkoZert) посещают каждый центр, внимательно изучают его деятельность, разговаривают с больными и персоналом, обсуждают показатели качества. Все это позволяет нам объективно оценивать работу центров».

По мнению доктора Вессельманн, сертификация — это то, что позволяет сделать работу клиник прозрачной для больных и создает базу для сравнения на национальном и международном уровне. При этом основным критерием для сравнения центров не может быть продолжительность выживания, даже если бы можно было ее измерить.

«Цель сертификации состоит не в этом, — продолжает она. — Если вы хотите завоевать доверие пациента, вы должны иметь возможность сказать ему, что в течение этого года конкретный до-

ктор при соблюдении стандартов качества добился таких-то результатов. Вы не можете сказать, что если один пациент умер спустя 13 лет, а другой — спустя 15 лет после операции, то эта двухлетняя разница объясняется худшим качеством лечения или ухода. Для сертифицированных центров это было бы неправильно. Если мы хотим, чтобы пациент нам доверял, мы должны дать ему полную информацию о деятельности того или иного врача за предшествующий год, в том числе информацию о результатах проведенных им операций с учетом осложнений».

Доктор Вессельманн считает: есть вещи, которые очень важны для пациентов. Одна из них — полная прозрачность.

Никто не утверждает, что немецкая система совершенна. Симоне Вессельманн говорит, что оценка результатов лечения, данная самими больными, могла бы быть стать одним из показателей качества: сейчас Немецкое онкологическое общество изучает удовлетворенность больных результатами лечения в рамках исследования, которое финансируется благотворительным фондом Movember. В недавно опубликованной в журнале *Der Urologe* статье, посвященной деятельности Центров по лечению рака предстательной железы в Германии за 2014 год, говорится об отсутствии в отчетах этих учреждений данных о таких побочных эффектах, как импотенция и недержание мочи.

Пациентские организации были одной из движущих сил, способствовавших введению сертификации Центров по лечению рака предстательной железы в Германии. Представители этих организаций считают, что в результате сертификации удовлетворенность пациентов лечением возросла.

Гюнтер Файк, председатель организации, объединяющей больных раком предстательной железы в Германии (Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe), также является членом комиссии по сертификации Центров по лечению рака

«То, что поддается измерению, поддается и улучшению».



Немецкое онкологическое общество осуществляет сертификацию Центров по лечению рака предстательной железы на основании их деятельности, используя широкий спектр критериев, включая следующие показатели междисциплинарного сотрудничества:

- Презентация клинического случая на конференции, предшествующей началу лечения, с позиции уролога (первичные больные).
- Презентация клинического случая на конференции, предшествующей началу лечения, с позиции радиолога (первичные больные).
- Участие основных специалистов в конференциях по результатам урологического лечения (диагностика + хирургическое лечение).
- Участие основных специалистов в конференциях по результатам радиотерапии.
- Участие основных специалистов в конференциях по результатам лечения — мнение уролога или химиотерапевта.
- Участие основных специалистов в конференциях по результатам лечения — мнение патоморфолога.
- Презентация клинических случаев на конференциях после лечения (первичные больные).
- Презентация клинических случаев на конференциях после лечения (все пациенты с первоначальными проявлениями рецидивов и/или метастазов).
- Консультация психоонколога (по крайней мере 30 минут; первичные случаи).
- Консультация представителей социальных служб — первичные случаи.
- Участие в исследовательской деятельности.

Полный перечень включает показатели междисциплинарного сотрудничества, специализации и соблюдения требований клинических руководств по лечению рака предстательной железы.

предстательной железы. По его словам, около четверти всех клиник, в которых проходят лечение пациенты с этим заболеванием, сейчас сертифицированы. Важным отличием сертифицированных центров от несертифицированных Понтер Файк считает систему управления, четкие требования к структуре, регулярные аудиторские проверки и сотрудничество с пациентскими группами.

«Мультидисциплинарная организация очень важна для нас, — говорит Понтер Файк. — Пациент всегда может получить помощь и консультацию любого специалиста: онколога, уролога, радиотерапевта, патолога, психотерапевта, а также группы социальной поддержки. Все они действуют как единая команда, следуя выбранной стратегии лечения и соблюдая все требования.

Важно и то, что через три года после получения сертификата центр посещает

группа независимых экспертов, в которую входят и представители пациентских организаций, чтобы убедиться в том, что он по-прежнему удовлетворяет необходимым требованиям. Каждый центр обязан поддерживать постоянную связь с пациентскими организациями, и благодаря этому мы не только являемся участниками процесса сертификации, но и имеем своих представителей в самих центрах.

Представители пациентских групп также участвуют в ежегодных аудитах центров. Таким образом, эта система способствует максимальному влиянию пациентов на деятельность клиник, в которых они лечатся, чего вы не найдете ни в одном другом медицинском учреждении».

По мнению тех, кто занимается сертификацией специализированных онкологических центров в Германии, именно

постоянный мониторинг качества и объективная оценка результатов отличают Центры по лечению рака предстательной железы от остальных клиник. «Если вы начали этим заниматься, становится очевидным, насколько хорошо (или плохо) вы работаете, — и желание постоянно совершенствоваться становится непреодолимым, — считает Файк. — То, что поддается измерению, поддается и улучшению».

Это дает гораздо больше, чем неопределенные обязательства об информировании пациентов или привлечении их к участию в процессе лечения, которые существуют в несертифицированных клиниках. Сертификационное требование о том, что пациент имеет право, если он того пожелает, присутствовать на совещаниях с участием всей мультидисциплинарной команды специалистов до и после начала лечения, делает процесс

принятия решения без участия больного практически невозможным.

Данные отчета Немецкого онкологического общества о деятельности Центров по лечению рака предстательной железы свидетельствуют о том, что в 2013 году 98% больных, первоначально обратившихся к урологу, присутствовали на совещаниях, предшествующих началу их лечения.

Время перемен?

Помимо Германии, специализированные мультидисциплинарные центры по лечению рака предстательной железы были созданы еще в нескольких странах, и некоторые из них используют критерии ЕШО. Опыт этих центров свидетельствует о том, что их создание связано как с новыми возможностями, так и с новыми проблемами.

В Нидерландах, например, введенная в 2006 году новая система медицинского страхования позволила страховым компаниям сосредоточить лечение в специализированных центрах, тем самым повысив его эффективность и качество. Клиника по лечению рака предстательной железы Медицинского центра Университета Эразма в Роттердаме, созданная в 2010 году, является первым подобным центром в Нидерландах.

Пока еще нет убедительных данных в пользу того, что соблюдение требований, изложенных в программной статье ЕШО (Crit Rev Haematol Oncol. 2015;95:133-143), повышает уровень удовлетворенности пациентов или улучшает клинические исходы, считает Крис Бангма, профессор медицины и руководитель Отделения урологии Медицинского центра Университета Эразма. «Разумеется, результаты анкетирования показывают, что удовлетворенность пациентов растет. Нам также удалось снизить число “бесполезных” биопсий на 30% благодаря введению снижающих риск протоколов, утвержденных специалистами. Это итог тесного сотрудничества и согласованных действий. Но пока нам не с чем сравнить наши показатели», —

говорит он.

Очевидно, что создание действительно мультидисциплинарной экспертной системы — нелегкая задача. Структурная реорганизация, финансирование, методы работы и профессиональная иерархия — все это требует времени. Для некоторых сотрудников это может означать увольнение. «Это еще и вопрос доверительных отношений, — говорит профессор Бангма. — Некоторые люди думают, что работают ради какой-то цели, другие — просто хотят получать зарплату за лечение больных. Это то, чего мы должны избегать».

Структурная реорганизация, финансирование, методы работы и профессиональная иерархия — все это требует времени.

Существуют опасения, что традиционная система урологической службы в некоторых странах может стать барьером на пути внедрения мультидисциплинарного подхода, на котором основаны специализированные центры по лечению рака предстательной железы. В прошлом году генеральный секретарь Европейской урологической ассоциации, уже давно занимающий этот пост, Пер Андерс Абрахамсон, рассказал журналу Cancer World, что урологи — традиционно хирурги — больше не могут работать независимо от других специалистов-онкологов и должны действовать как часть команды профессионалов различных специальностей. Он также поддержал идею создания специализированных центров по лечению рака предстательной железы.

Инвестиции в подготовку медсестер

По-настоящему мультидисциплинарная работа немыслима без участия квалифицированного среднего медицинского персонала, однако для некоторых центров это остается проблемой, считает Лоренс Драддж-Коутс, медбрат Боль-

ницы Королевского колледжа в Лондоне и президент Европейской ассоциации урологических медсестер/медбратьев. «Если специализированные центры по лечению рака предстательной железы в Европе станут реальностью, урологическое сообщество должно признать, что необходимо инвестировать средства в подготовку урологических медсестер, которые не просто ухаживают за больными, но являются активными участниками процесса лечения. Это вопрос изменения отношения и осознания того, что медсестры должны стать полноправными членами команды», — говорит он.

В Великобритании медсестры, прошедшие специальную подготовку, входят в состав мультидисциплинарной команды урологов-онкологов и участвуют в первичном приеме всех новых пациентов. Это обязательное требование, установленное Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования (NICE). Требования NICE, специально сформулированные для специалистов в области онкоурологии, свидетельствуют о том, что в Великобритании уже существует система специализированных центров по лечению рака предстательной железы.

По мнению Лоренса Драддж-Коутса, это огромный плюс для пациентов: «В британской модели медсестры играют ключевую роль в обеспечении непрерывности лечения, с момента направления к урологу при первом подозрении на рак предстательной железы и далее, на протяжении всего курса лечения и последующего наблюдения. Они больше контактируют с пациентами, чем остальные члены команды, имеют профессиональные навыки во всех аспектах ухода за урологическими больными, могут отвечать на вопросы пациентов, осуществлять наблюдение и ввод данных в электронные базы».

Исследование, проведенное в Больнице Королевского колледжа, показало, что деятельность возглавляемых медсестрами отделений первичной оценки пациентов с подозрением на рак пред-

стательной железы позволили сократить время ожидания на проведение необходимых диагностических тестов с восьми до четырех дней. Кроме того, девять из десяти опрошенных мужчин сообщили, что одобряют участие медсестер в процессе лечения с самого начала, подчеркнув, что благодаря этому они получили более ясное представление о диагностическом процессе.

Однако в разных европейских странах навыки, статус и автономность медицинских сестер значительно варьируют. В одних, таких как Великобритания, Ирландия, Нидерланды и скандинавские страны, медсестры имеют достаточную автономность и работают бок о бок с врачами. В других странах их клинический вклад фактически равен нулю. В отсутствие общеевропейских директив по стандартам лечения урологических опухолей (как это было и с РМЖ) трудно рассчитывать на большое число медсестер, получивших специальную подготовку в онкоурологии, считает Лоренс Дрэдждж-Коутс.

«Вероятно, клиники по лечению рака предстательной железы могут функционировать и без них, но те страны, в которых нет медицинских сестер соответствующей квалификации, должны спросить себя: что можно сделать, чтобы поднять уровень их подготовки настолько, чтобы эти клиники действительно могли называть себя Европейскими центрами по лечению рака предстательной железы», — говорит он.

Публикуя свои 40 требований к Европейским центрам по лечению рака предстательной железы, ЕШО признает необходимость установления стандартов на среднем уровне, который может быть достигнут во всех европейских странах.

Требования к центрам включают пункт о том, что в команду специалистов должна входить как минимум одна медицинская сестра, «ориентированная на урологию или специализирующаяся в этой области», где слова «ориентированная на урологию» означают, что по крайней мере 75% своего рабочего вре-

мени медсестра посвящает урогенитальной онкологии. Специальные обязанности таких медсестер, в частности, включают поддержание постоянного контакта с больными, которым только что поставлен онкологический диагноз, для предоставления дополнительной информации и оказания необходимой поддержки. Клиники, стремящиеся получить аккредитацию в качестве Европейских центров по лечению рака предстательной железы, должны продемонстрировать, что работающие в них медицинские сестры обладают соответствующими знаниями и навыками для выполнения этих обязанностей.

Это должно стать реальностью

Пример Центров по лечению РМЖ в Европе хотя и вдохновляет на создание аналогичных центров по лечению рака предстательной железы, но не обнадеживает. Европейский парламент поставил цель — обеспечить всем женщинам в Европе доступ к лечению в специализированных маммологических центрах к 2016 году. Однако, по данным организации Europa Donna, объединяющей больных РМЖ, которая способствовала подготовке руководящих документов Евросоюза для организации Центров по лечению РМЖ в Европе, процесс идет слишком медленно. Кроме того, необходимость повысить качество лечения РМЖ путем создания специализированных центров осознается не всеми, от кого зависит принятие решения.

Как заявила Сьюзен Нокс, исполнительный директор организации Europa Donna, в статье, опубликованной в прошлом году в журнале *Breast*, во многих странах все еще нет Центров по лечению РМЖ, соответствующих европейским стандартам; кроме того, существует опасность появления неких учреждений, называющих себя «центрами по лечению РМЖ», которые не соответствуют стандартам Евросоюза ни по одному из параметров. Она же сообщила журналу *Cancer World*, что организация Europa Donna продолжает бороться за создание

специализированных маммологических центров по всей Европе. «Сейчас мы пытаемся поставить этот вопрос перед Европейской конференцией по раку молочной железы, на которой представим обзор современного положения дел в этой области и выпустим соответствующий манифест».

Следующие шаги Инициативы по созданию центров по лечению рака предстательной железы в Европе потребуют времени: получить поддержку концепции, достигнуть соглашения по показателям качества и учредить независимый орган, который будет заниматься аккредитацией, за один день невозможно.

«Для того чтобы собрать вместе всех действующих лиц, нужно время, — говорит Риккардо Вальданы, возглавляющий Центр по лечению рака предстательной железы в Миланском национальном институте рака. — Но, насколько мы понимаем природу этого эволюционного процесса, если идея мультидисциплинарного подхода будет поддержана, логичным будет создание независимого органа по аккредитации таких центров».

В некоторых странах на уролога все еще смотрят как на Бога. Необходимо разрушить этот стереотип, являющийся препятствием на пути внедрения мультидисциплинарного подхода.

Пациентская организация Europa Uomo, которая с самого начала поддерживала инициативу по созданию специализированных центров по лечению рака предстательной железы, сейчас видит основную проблему в неравных возможностях разных европейских стран. «Мы полностью поддерживаем такие центры — как «золотой стандарт», — говорит председатель организации Кен

Мастрис. — С точки зрения пациента (во всяком случае, об этом говорит наш опыт), первый доктор, с которым вы встречаетесь, — это человек, от которого зависит весь процесс дальнейшего лечения. В некоторых странах на уролога все еще смотрят как на Бога. Необходимо разрушить этот стереотип, являющийся препятствием на пути внедрения мультидисциплинарного подхода. В то же время следует признать, что достичь подобного «золотого стандарта» в ближайшие пять-десять лет, вероятно, будет нелегко».

По примеру РМЖ, считает Мастрис, должны появиться клинические руководства Евросоюза по лечению рака предстательной железы. В «Призыве к действию против рака предстательной железы», опубликованном организацией Еурога Uomo в 2013 году, подчеркивается, что лечение этого заболевания должно осуществляться мультипрофессиональной командой специалистов в сертифицированном центре или сети центров. Организация Еурога

Международная сеть Центров по лечению рака предстательной железы



В январе 2016 года ЕШО и пациентская коалиция Еурога Uomo организовали новую коммуникационную сеть, предназначенную для помощи клиникам, работающим по принципу Европейских центров по лечению рака предстательной железы, в обмене информацией и распространении опыта. Целью является достижение общеевропейского консенсуса по поводу необходимости организации Центров по лечению рака предстательной железы и создание международной системы для их аккредитации. Дополнительную информацию о сети можно найти на сайте www.prostatecancerunits.org.

Уомо отправила копии призыва каждому члену Европейского парламента с просьбой поддержать эту инициативу. Правда, до сих пор ответов было получено не много.

«Мы бы хотели, чтобы Европарламент проявил больше интереса к нашей проблеме, — говорит Кен Мастрис. — Прио-

ритетом должно стать не лечение злокачественной опухоли, а лечение больного. Нам нужна более персонализированная медицина, постоянная связь между пациентом и командой профессионалов на всех этапах — до, во время и после лечения. Кроме того, важен контакт между специалистами». ■



Доступная онкологическая помощь: глобальный мираж?

Один из самых распространенных мифов, касающихся онкологической помощи, — это миф о ее доступности. Увы, подобное представление очень далеко от истины. Профилактика и лечение рака — это вершина горы под названием «система здравоохранения». Это самая сложная область с точки зрения планирования бюджета; кроме того, она чрезвычайно чувствительна ко всем социокультурным факторам, влияющим на здоровье. Те из нас, кто находится внутри этой системы, принимают такое влияние как должное, но для тех, кто смотрит со стороны, в том числе для людей, отвечающих за бюджет, онкология — это «черный ящик». Это настоящий вызов рациональной экономике и финансовой политике. Как отмечается в отчете Института медицины, названном «Предоставление доступных услуг пациентам с онкологическими заболеваниями в XXI веке», «рак так распространен, так многолик и обходится так дорого, что заставляет нас взглянуть на всю систему здравоохранения как бы под увеличительным стеклом. Он обнажает все ее плюсы и минусы».

Несколько весьма неутешительных цифр отражают экономические потери, связанные с онкологическими заболеваниями, в основном с преждевременной смертностью и заболеваемостью. Рак легкого обходится Европе более чем в 10 миллиардов евро ежегодно, в основном из-за потери

трудоспособного населения, что значительно превышает непосредственные расходы на его лечение, составляющие около 4,5 миллиардов евро. Журнал *Lancet Oncology* и Комиссия по онкохирургии сообщают, что нехватка человеческих ресурсов в этой области онкологии, которая является стержнем в лечении рака, обернется для экономик развивающихся стран колоссальными потерями — к 2030 году они, по прогнозам, составят около семи триллионов долларов совокупного внутреннего валового продукта. Рабочая группа по лучевой терапии приводит сходные цифры. Но суть даже не в этих цифрах, а в том, что недостаточное инвестирование в онкологию может оказать существенное влияние на экономическое развитие. Однако здесь мы сталкиваемся с серьезными парадоксами.

К сожалению, приходится констатировать, что инвестиционные программы ряда стран в области здравоохранения можно назвать полным провалом. Всеобщая и доступная онкологическая помощь в государственном масштабе не может быть «построена на песке», но именно с такой ситуацией мы сталкиваемся во многих странах. Разумеется, очень важно поставить подписи под такими документами, как резолюция ООН о всеобщем охвате населения медицинскими услугами, «Цели устойчивого развития до 2030 года» или Национальный план борьбы с раком, но среди развиваю-

Ричард Салливан, возглавляющий Institute of Cancer Policy, а также программу «Конфликты и здоровье» в Kings Health Partners Comprehensive Cancer Centre (Лондон), будет освещать в каждом номере *Cancer World* одну из актуальных проблем в области онкологической помощи.

Некоторые страны при тех же затратах получают лучшие показатели

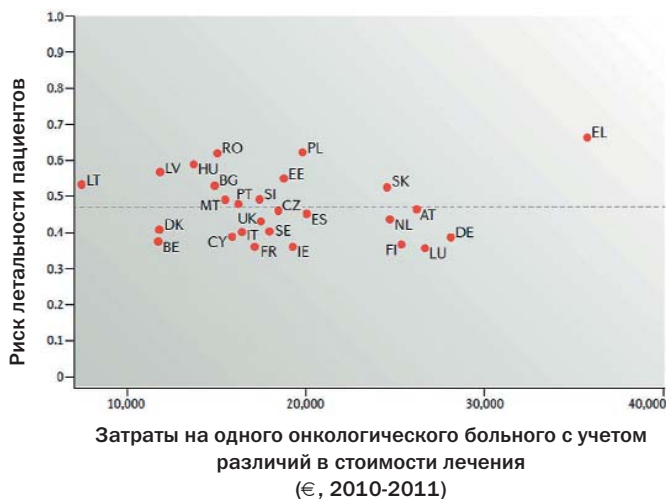


График иллюстрирует соотношение риска смерти онкологических больных и затрат на лечение одного больного в разных европейских странах. Затраты некоторых страны Евросоюза почти втрое больше при сопоставимых показателях смертности (например, Бельгия по сравнению с Германией)

щих стран лишь немногие могут позволить себе тратить на здравоохранение в целом чуть больше того минимума, который необходим для создания эффективной системы онкологической помощи (около 6% ВВП, или более 100 долларов на человека). Экономика стран Азии часто отражает общие проблемы: небольшие расходы на государственное здравоохранение все больше заслоняются расходами на частное здравоохранение (*Lancet*. 2011;377:863-872). В некоторых азиатских странах, таких как Лаос, Филиппины и Камбоджа, на частный сектор приходится более двух третей всех расходов на здравоохранение.

Имеет ли это значение? Если ответить коротко, то да. Только страны с доминирующим финансированием государственного сектора, такие как Таиланд, могут проводить действительно справедливую и последовательную политику в области здравоохранения, способную обеспечить реальную онкологическую помощь населению. Печальным является тот факт, что Всемирный банк и большинство зарубежных спонсоров постоянно повторяют заученную мантру о том, что финансовая политика в области онкологии не так уж важна и «дыры» в ней может заполнить бизнес, что, на самом деле, противоречит данным исследований, в частности, исследования *Global Health 2035* (*Lancet*. 2013;382:1898-1955). Экономическая поддержка мероприятий в области онкологии во многих странах вызывает сомнения. Например, в такой стабильной африканской стране, как Уганда, почти по-

ловиной показателей, обозначенных в документе ООН «Цели устойчивого развития» (*Sustainable Development Goals*), не соответствуют заявленным показателям (World Bank Group, Country Diagnostics, Jan 2015).

Только страны с доминирующим финансированием государственного сектора могут обеспечивать всеобщую и доступную онкологическую помощь

Еще одна насущная проблема – как уберечь больных и их семьи от поистине катастрофических расходов на медицинские услуги. И здесь картина не очень радужная. В исследовании ACTION, объектом которого была стоимость лечения онкологических заболеваний в странах АСЕАН, рассматривалось финансовое положение 9513 пациентов, которым диагноз «рак» был поставлен в период с марта 2012 года по сентябрь 2013 года. Пациенты, включенные в исследование, лечились как в государственных, так и в частных клиниках и онкологических центрах восьми стран АСЕАН. Через год после постановки диагноза 29% умерли и почти половина больных (49%) испытывали катастрофические финансовые трудности, а именно необходимость тратить на лечение свыше 30% годового дохода (*BMC Medicine*. 2015;13:190). Подобные траты из собственного кармана часто разрушают семьи. Во многих странах, где существует система государственного медицинского страхования (например, AUGE в Чили или RSBY в Индии), они просто не выдерживают затрат, необходимых для предоставления качественной онкологической помощи в государственном секторе. Необходимо срочно менять положение дел, но при огромном множестве задач, стоящих перед системой государственного медицинского страхования, приоритет онкологии отнюдь не гарантирован.

Последний парадокс связан с традиционной неспособностью согласовывать либерализацию торговых и инвестиционных отношений с нуждами здравоохранения. Примеров тому множество, и это серьезно усложняет и без того непростую ситуацию с неинфекционными заболеваниями. Быстрое распространение двусторонних и межрегиональных льготных торговых соглашений без включения в них пунктов о защите общественного здоровья может привести к росту числа факторов риска онкологических заболеваний (*Globalisation & Health*. 2014;10:66). Подобный способ зарабатывания денег сегодня может обернуться экономическими потерями за счет здоровья населения завтра.

Если, к большому сожалению, все это звучит очень знакомо, то это так и есть. Разговоры на тему «сколько стоит рак», – это те же споры о том, за счет чего мы должны оплачивать наше здравоохранение. Страны с высокими доходами, например

Франция, сейчас вынуждены тратить более 11 миллиардов евро в год, чтобы добиться относительного благополучия для населения в этой сфере. И все же потребности пожилых и людей с хроническими заболеваниями удовлетворяются не полностью (Value in Health. 2010;13:552-556).

Мы знаем, что не существует прямой зависимости «инвестиции – результат». Увеличивающиеся затраты не приведут автоматически к улучшению конечной цели без серьезной структурной, организационной и культурной перестройки (Nat Rev Clin Oncol. 2016;13:137). Независимо от основного финансирования, слишком большие затраты на онкологию имеют сомнительную ценность и создают почву для корруп-

ции. Дорогостоящие механизмы вряд ли будут работать без соответствующих условий. Различные идеологические и нормативные подходы требуют разных экономических и финансовых стратегий, как указывают коллеги из Таиланда (Value in Health 2009;12:S26-S30). Но это не повод, чтобы игнорировать основные строительные блоки. Должным образом финансируйте систему здравоохранения. Инвестируйте в мощную государственную систему помощи онкологическим больным и экономической защиты населения. И самым решительным образом требуйте качества и финансовой прозрачности – как от государственного, так и от частного сектора здравоохранения. ■

Метаболизм опухолевой клетки — потенциальная мишень для противоопухолевой терапии

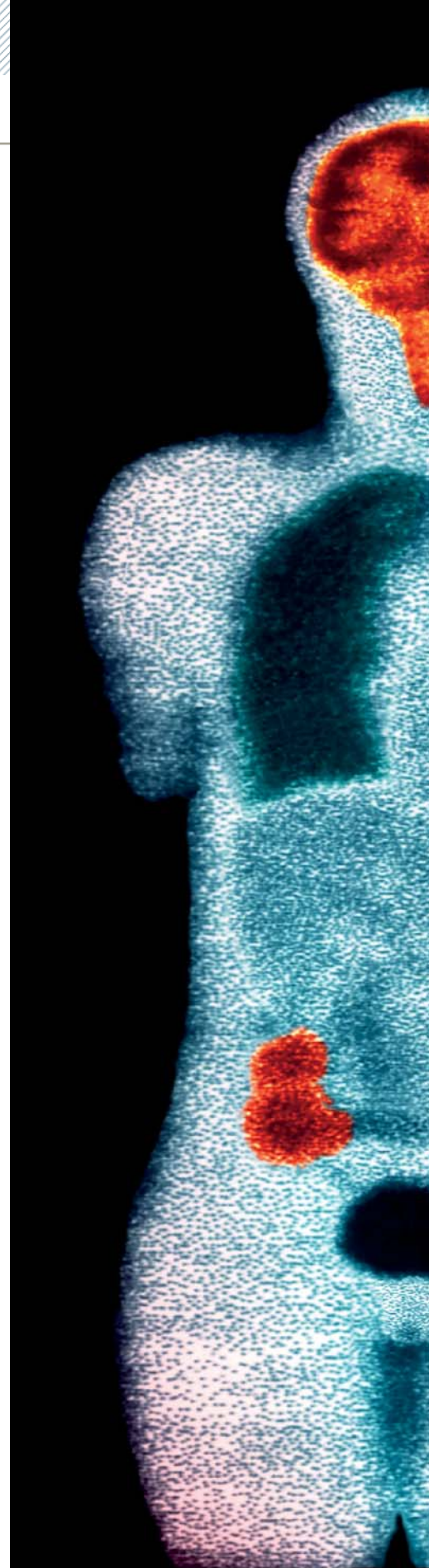
Марк Бейшон

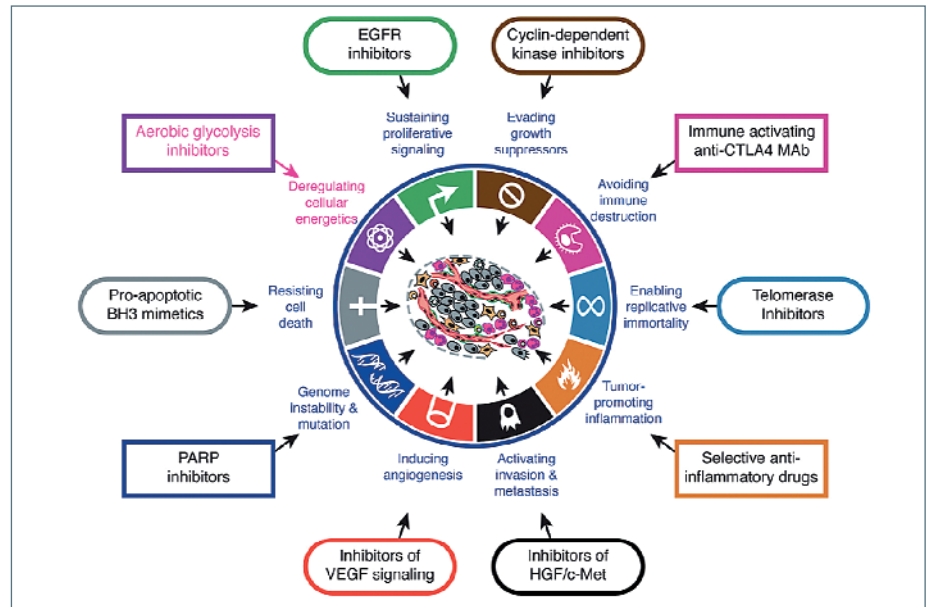
В последние годы было отмечено возобновление интереса к особенностям метаболизма опухолевых клеток. На этот раз он привлек внимание ученых скорее в качестве потенциальной мишени для лекарственной терапии, а не в качестве возможной причины рака.

Впервые связь между этиологией злокачественных опухолей и изменениями клеточного метаболизма была отмечена более 90 лет назад немецким биохимиком Отто Варбургом. Еще в 1924 году он заметил, что опухолевые клетки превращают глюкозу — один из ключевых нутриентов — в лактат, точно так же, как это происходит в мышечных тканях спортсменов при недостатке кислорода, однако в опухолевых клетках этот процесс имеет место даже в отсутствие кислородного голодания. Кроме того, они расщепляют глюкозу гораздо быстрее здоровых клеток, используя для этого энергетический потенциал митохондрий.

Это явление, получившее название эффекта Варбурга, самим автором рассматривалась как причина рака и объяснялась им как следствие повреждения митохондрий. Эффект Варбурга широко обсуждался, исследовалась его биология, однако впоследствии интерес к нему угас и онкологические исследования переместились в другую плоскость.

Метаболизм опухолевых клеток вновь попал в поле зрения онкологов с появлением в начале 80-х годов прошлого века ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии), при которой используется радиоактивно меченная глюкоза. На этот раз эффект Варбурга получил при-





Аномальный метаболизм опухолевых клеток был включен в список отличительных признаков злокачественной опухоли (вверху) в 2011 году, почти через 90 лет после первого упоминания о нем Отто Варбургом и через 20 лет после того, как с появлением ПЭТ это явление стали использовать для визуализации опухолевых клеток, например опухоли толстой кишки (слева). В настоящее время проводятся клинические исследования нескольких препаратов, которые, предположительно, должны убивать раковые клетки, используя их ненасытную потребность в глюкозе и других питательных веществах и измененный метаболизм, с помощью которого они утоляют свой голод

Источник: Hanahan D., Weinberg R.A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674

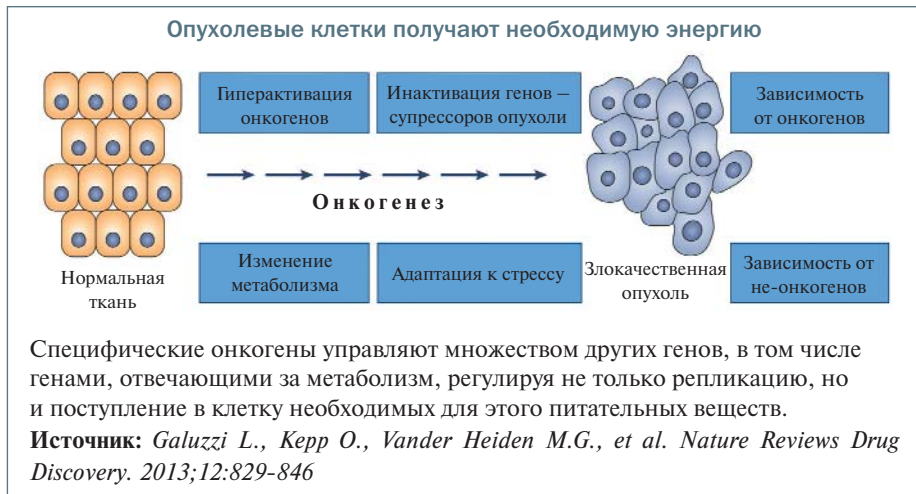
менение для визуализации опухоли и ее метастазов у онкологических больных.

Однако, несмотря на то что метаболические эффекты некоторых широко используемых химиотерапевтических препаратов, таких как метотрексат или 5-фторурацил (5FU), хорошо известны, метаболизм опухолевых клеток не вызывал особого интереса в качестве «слабого звена» и не рассматривался как возможная мишень для таргетной терапии. Например, в знаменитой статье Дугласа Ханахана и Роберта Уэйнберга, опубликованной в 2000 году, особенности метаболизма даже не были включены в число отличительных признаков рака.

Но недавно эффект Варбурга вновь оказался в центре внимания. И хотя большинство ученых не считают его

причиной рака, их интересует вопрос, не является ли этот эффект или другие метаболические особенности опухолевых клеток той самой «ахиллесовой пятой», которая может послужить удобной мишенью для лечения. Накопившаяся информация об опухолевых генах и их влиянии на метаболизм различных нутриентов в клетке, в совокупности с эпидемиологическими данными о связи между ожирением и недостатком физической активности и развитием рака, способствуют быстрому развитию исследований в области метаболического канцерогенеза. Об этом свидетельствуют и специализированные международные конференции, и новый журнал, и широкий спектр веществ, изучаемых как в государственных, так и в частных институтах, а также не-

«Многие опухолевые гены взаимодействуют с процессами, отвечающими за поступление в клетку глюкозы и аминокислот».



сколько клинических исследований, в том числе исследования недорогого противодиабетического препарата метформина. В 2011 году Ханахан и Уэйнберг обновили свой перечень отличительных признаков рака, добавив в него аномальные метаболические процессы.

Онкогены и метаболизм

«В начале девяностых мы считали, что знаем все о метаболизме глюкозы и аминокислот — все они описаны в классических учебниках по биохимии, — говорит Чи Ван Данг, директор Онкологического центра Абрамсона Пенсильванского университета, химиотерапевт, занимающийся изучением опухолевого метаболизма. — Мы полагали, что опухолевые гены управляют только клеточной репликацией, а энергетический метаболизм существует параллельно и не требует регуляции. Однако мы обнаружили, что существуют онкогены, которые, как опытные дирижеры, руководят множеством других генов, в том числе генами, отвечающими за метаболизм, регулируя не только репликацию, но и поступление в клетку необходимых для этого питательных веществ».

«Первоначально эти идеи были восприняты скептически, — говорит доктор

Данг, — Однако сейчас уже известно, что онкогены каким-то образом влияют на метаболические пути. Это не означает, что каждый раз, когда опухолевые гены посылают сигналы, включающие механизм репликации ДНК, необходимая для этого энергия оказывается в наличии, как по волшебству, но многие онкогены действительно вмешиваются в механизмы, управляющие поступлением в клетку глюкозы и аминокислот». По мнению доктора Данга, это аналогично повороту в наших знаниях об ангиогенезе, который произошел, когда стало известно, что опухоль способна секретировать гормоны, стимулирующие образование новых кровеносных сосудов, которые необходимы для ее питания.

Чи Ван Данг сравнивает поведение здоровых клеток со строительством высотного здания, для возведения которого должны своевременно доставляться кирпичи и цемент, а весь процесс необходимо четко координировать. Здоровая клетка имеет механизм обратной связи, сигнализирующий о том, что при отсутствии достаточного количества питательных веществ и кислорода деление невозможно, поскольку высока вероятность генетических ошибок. Только то-

гда, когда условия станут благоприятными, клетка вновь будет готова к делению — таким образом, число геномных сбоев сводится к минимуму.

«В опухолевой клетке те самые же механизмы, вместо того чтобы включаться и выключаться, постоянно находятся во включенном положении. Это результат генетических мутаций, как, например, в случае с онкогеном Мус, который мы изучаем в нашей лаборатории. В результате действия этого гена, мы имеем систему с нарушенной регуляцией, которая продолжает расти даже при отсутствии достаточного количества питательных веществ. Это делает ее уязвимой, поскольку здоровье клеток зависит от наличия всех необходимых компонентов питания. Такая система подобна зданию, построенному из кирпичей, не скрепленных цементом».

Эпидемиологические данные

Когда результаты исследований в области клеточной биологии становятся неопровержимыми, установление их связи с наблюдениями над животными, людьми и эпидемиологическими данными о заболеваемости раком может внести существенный вклад в наши знания о причинах рака. Если в процессе клеточного деления происходят сбой или мутации, то накопление этих мутаций, в результате которых один из онкогенов оказывается постоянно «включенным», может привести к развитию злокачественной опухоли.

Однако, как указывает доктор Данг, существует парадокс, касающийся рака у животных и названный по имени британского эпидемиолога профессора Ричарда Пето. Если учесть, что крупные животные, например слоны, прежде чем достичь зрелого возраста, проходят через множество клеточных делений, было бы логично предположить, что вероятность развития опухо-

«Высокий уровень метаболизма увеличивает частоту мутаций и способствует развитию рака».

ли у них значительно выше, чем у мелких животных, таких как мыши.

«Тем не менее злокачественные опухоли встречаются у слонов гораздо реже, чем у мышей, и разгадка этого — в степени выраженности клеточного метаболизма, который у мышей в сотни раз выше, чем у слонов, которые к тому же живут значительно дольше», — замечает доктор Данг. Если давать мышам препараты, ограничивающие метаболизм, например метформин, который замедляет функционирование митохондрий, или рапамицин, ингибирующий метаболические пути, то они живут дольше. «Недавние исследования показали, что если удалить у мышей только одну копию гена Мус, их метаболизм замедляется и это может продлить им жизнь. Объяснение этого явления состоит в том, что высокий уровень метаболизма увеличивает частоту мутаций и способствует развитию рака».

Это утверждение, в свою очередь, приводит нас к идее «метаболического фитнеса» (соответствия) и взаимосвязи между заболеваемостью раком, ожирением, особенностями питания и физической активностью. Сейчас уже можно считать доказанной связь между ожирением и опухолевыми заболеваниями. Так, по данным Национального института рака (США), к 2030 году в стране будет дополнительно зарегистрировано около 500 000 случаев рака, вызванных ожирением, причем ожидается преимущественно увеличение заболеваемости раком пищевода, поджелудочной железы, толстой кишки и эндометрия.

Где связь?

Не существует ни одного приемлемого объяснения молекулярных механизмов, связывающих высокий индекс массы тела (ИМТ) и злокачественные опухоли, во всяком случае, пока. Доктор Данг говорит, что сейчас проводятся ис-

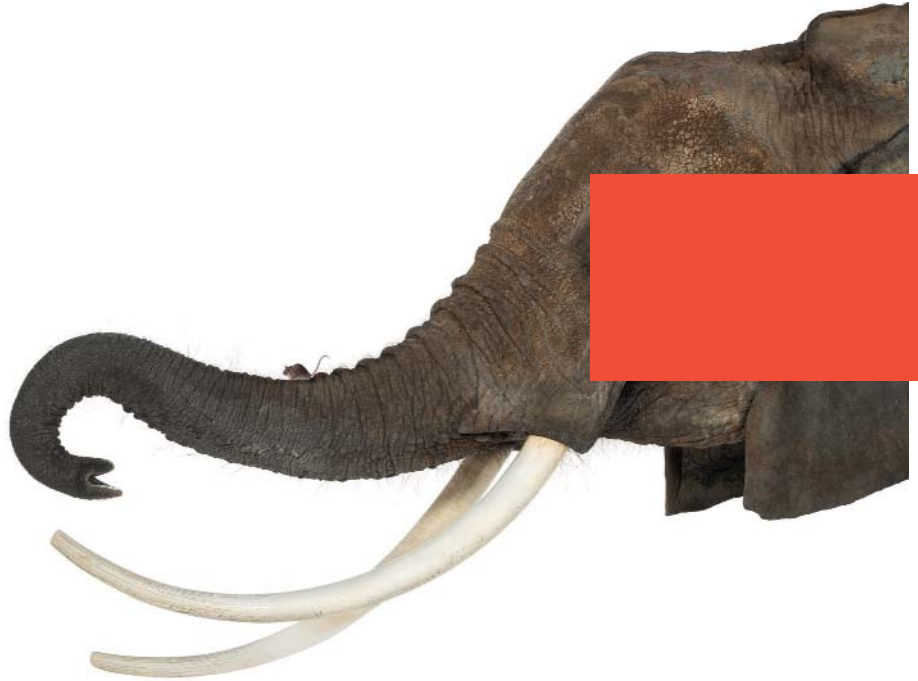
следования, в которых изучается возможность ограничения калорий в рационе, которое может повысить уровень «метаболического фитнеса»: чем меньше калорий, тем ниже уровень метаболизма — и, соответственно, факторов, способствующих развитию опухолей, например, таких как гормоны.

Одно из возможных объяснений связи между раком и ожирением состоит в том, что повышенный уровень глюкозы у тучных людей вызван инсулинорезистентностью, или диабетом 2-го типа. «Клетки не реагируют на глюкозу, и организм вырабатывает больше инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), которые, как полагают, приводят опухолевые клетки в более агрессивное состояние. Иными словами, идея состоит в том, что виновата не сама по себе глюкоза, и это совпадает с теми данными, которые есть в нашем распоряжении», — считает доктор Данг.

Еще одно недавно проведенное исследование подтверждает предположение о

важной роли инсулина. Это исследование показало, что у женщин с избыточной массой тела в постменопаузе, но не имеющих метаболических нарушений, риск развития рака молочной железы (РМЖ) не превышает аналогичный риск у женщин с нормальным весом и нормальным метаболизмом. Однако повышенный уровень инсулина увеличивает риск возникновения РМЖ у женщин как с нормальным, так и с избыточным весом (избыточный вес, в свою очередь, является фактором риска развития инсулинорезистентности). Исследователи высказали предположение, что именно состояние «здорового» метаболизма с биологической точки зрения может быть более важным и более полезным для стратификации риска РМЖ, чем ожирение само по себе» (J Cancer Res. 2015;75:270).

Другие возможные механизмы канцерогенеза включают повышенный синтез эстрогенов жировой тканью (роль гормонов в развитии некоторых

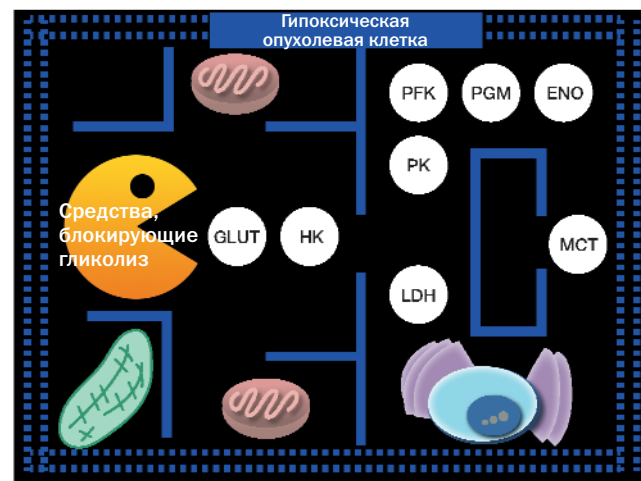


«Состояние «здорового» метаболизма с биологической точки зрения может быть более важным... чем ожирение само по себе».

Терапевтические мишени и препараты, проходящие клинические исследования

Целый ряд препаратов, предназначенных для воздействия на метаболические мишени, проходит сейчас начальные стадии клинических исследований:

■ AZD3965, ингибитор транспортера монокарбоксилата (MCT1): лечение солидных опухолей на поздних стадиях



■ DCA (дихлороацетат), ингибитор PDK1: лечение рецидивирующих злокачественных опухолей мозга, метастатического РМЖ и позднего немелкоклеточного рака легкого

■ TCD-717, ингибитор холинкиназы: лечение солидных опухолей на поздних стадиях

■ AG-221, ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH): лечение некоторых солидных опухолей, включая глиому, а также

острого миелоидного лейкоза и ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы с мутациями IDH

Противодиабетический препарат метформин: профилактика злокачественных опухолей у женщин в пременопаузе, с избыточной массой тела и нарушениями метаболизма; адъювантная терапия раннего РМЖ и лечение позднего рефрактерного колоректального рака

■ Статины, используемые для снижения уровня холестерина: профилактика и лечение широкого спектра опухолей, включая рак предстательной железы, РМЖ и колоректальный рак

Специфические изменения метаболизма, характерные для клеток большинства солидных опухолей, создают большое количество потенциальных мишеней для терапевтического воздействия. Они включают ярко выраженную зависимость этих клеток от аэробного гликолиза для выработки энергии (эффект Варбурга). На рисунке представлено несколько мишеней, на которые можно воздействовать с помощью биоактивных молекул, способных нарушить процесс опухолевого гликолиза.

Источник: *Granchi C., Fancelli D., Minutolo F. Bioorg Med Chem Letters. 2014;24:4915-25.*

GLUT – транспортер глюкозы; HK – гексокиназа; PFK – фосфофруктокиназа; PK – пируваткиназа; LDH – лактатдегидрогеназа; PGM – фосфоглицератмутаза; ENO – энолаза; MCT – транспортер монокарбоксилата

видов рака не подлежит сомнению), – а также воспалительные процессы, которые тоже имеют метаболическую составляющую.

В недавнем специальном выпуске журнала *BioMed Research International* обсуждается связь между измененным клеточным метаболизмом и риском развития диабета и рака. В него вошли статьи, свидетельствующие о важной роли изменения ключевых метаболических путей жирных кислот в процессе канцерогенеза, о высокой вероятности развития опухолей у женщин, страдающих избыточным весом, в постменопаузе и о существ-

вовании связи между ожирением, стероидными гормонами яичников и опухолью. В этом же выпуске рассматривается возможность применения некоторых противодиабетических препаратов, таких как метформин, в противоопухолевой терапии, а также использования инсулиноподобных факторов роста в качестве мишеней для таргетной терапии.

Описанные в этих статьях биохимические процессы довольно сложны, но доктор Данг считает, что их понимание несколько упрощается благодаря тому факту, что клетки используют небольшое число основных питательных веществ –

в основном глюкозу, глютамин и жирные кислоты/липиды, хотя некоторые другие вещества, например ацетат, также играют важную роль.

Одним из важнейших преимуществ воздействия на метаболизм опухолевых клеток является возможность применения этого подхода для широкого спектра опухолей благодаря схожести биохимических процессов, хотя доктор Данг считает, что не все виды злокачественных опухолей зависят от одних и тех же питательных веществ: «РМЖ, например, больше зависит от глюкозы, а рак поджелудочной железы – от глютамина».

Терапевтические возможности

Сегодня поиск терапевтических препаратов в основном сосредоточен на изучении метаболических путей, которые используются опухолевыми клетками для утилизации питательных веществ, и включенных в эти пути ферментов, активность которых можно ингибировать. Ферменты являются объектом воздействия многих лекарственных препаратов, но исследования в области онкологии, в которых изучаются участвующие в метаболизме глюкозы ферменты, пока находятся на начальном этапе.

Сейчас одним из наиболее изученных препаратов, способных воздействовать на метаболизм опухолевых клеток, является метформин, используемый для контроля уровня глюкозы в крови при диабете. Хотя механизмы действия этого препарата еще исследуются, уже известно, что он влияет на так называемый комплекс I (первый фермент в цепочке энергетических реакций, которые митохондрии используют для выработки аденозинтрифосфата, известного каждому студенту-биологу в качестве основного источника энергии), замедляя способность опухолевых клеток к дыханию и, соответственно, к сжиганию питательных веществ.

Этот механизм действует, поскольку первоначальная гипотеза Отто Варбурга о том, что опухолевые клетки являются гликолитическими и почти не используют митохондрии для получения энергии, уступила место новой, согласно которой большинство опухолевых клеток на самом деле нуждаются в митохондриях и зависят от поступления кислорода. Метформин также может тормозить опухолевые процессы, контролируя действие инсулина.

Поскольку метформин уже в течение многих лет используется миллионами людей для лечения диабета и является

вполне безопасным, не возникает особых препятствий для его клинических исследований в качестве противоопухолевого препарата, в сочетании с химио- или биотерапией. «Мы наблюдаем реальный биологический эффект метформина в клинических исследованиях», — утверждает доктор Данг, и уже есть данные о том, что у больных диабетом, принимающих метформин, снижен риск онкологической заболеваемости и смертности.

Статины представляют собой еще одну группу недорогих и широко используемых препаратов, противоопухолевый потенциал которых привлекает широкий интерес, поскольку опухоли, как известно, нуждаются в синтезе собственного холестерина. Сейчас статины проходят клинические исследования в качестве препаратов для лечения рака предстательной железы; кроме того, проводится ретроспективный анализ, сравнивающий показатели заболеваемости и смертности от рака предстательной железы среди мужчин, принимавших и не принимавших статины.

Терапевтическое окно

По словам Альмут Шульце, профессора кафедры биохимии и молекулярной биологии Вюрцбургского университета в Германии и сопредседателя конференции по опухолевому метаболизму, организованной Американской ассоциацией по изучению рака (AACR), основная цель, как всегда, состоит в том, чтобы найти способ уничтожить опухоль, не причиняя при этом вреда здоровым клеткам.

При «метаболическом подходе», одной из задач является поиск таких способов ингибирования метаболической активности клеток и их потребности в пролиферации, которые привели бы к гибели опухолевых клеток, в то время как здоровые клетки просто перешли бы

в состояние покоя и оказались менее уязвимыми для ингибиторов.

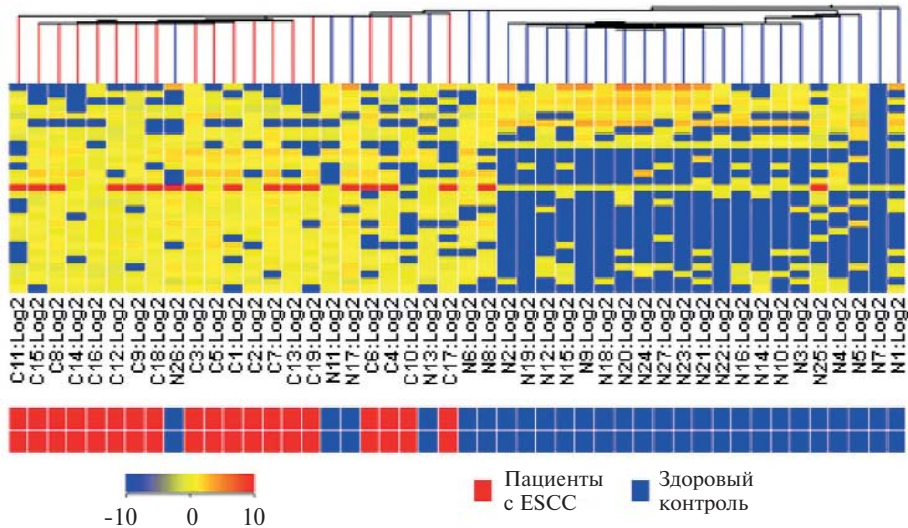
«Разница между использованием таргетной терапии, например иматиниба (Glivec), и воздействием на метаболические пути состоит в том, что в последнем случае мишенями являются не белки или измененные гены опухолевых клеток, а другие факторы, влияющие на пролиферацию. Это то, что мы называем не-онкогенной зависимостью», — говорит профессор Шульце. Она добавляет, что одной из проблем таргетной терапии, блокирующей онкогены (например, ген BRAF при меланоме кожи), является быстрое развитие резистентности. Однако при рецидиве опухоли в ее метаболизме происходят изменения, на которые можно воздействовать новыми ингибиторами, используемыми в комбинации с лекарственной или лучевой терапией.

Необходимо также различать метаболизм нормальных быстро делящихся клеток, таких как клетки волосных фолликулов, кожи и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, и клеток опухоли (химиотерапия воздействует и на нормальные клетки).

Так, исследовательская группа, возглавляемая Альмут Шульце, фокусирует внимание на липидах, молекулах, которые содержат жиры и используются в качестве строительного материала для клеточных мембран. Нормальные клетки получают липиды из крови после их синтеза в печени. «Но мы знаем, что опухоли начинают синтезировать липиды из глюкозы», — говорит профессор Шульце. — Какое преимущество это им дает, почему они не используют липиды крови и можем ли мы как-то заблокировать этот процесс — вот вопросы, на которые мы ищем ответы. Поскольку большинство тканей не синтезирует липиды, мы можем повлиять на рост опу-

Одной из задач является поиск таких способов ингибирования метаболической активности, которые привели бы к гибели опухолевых клеток

Построение метаболической картины



Метаболическое профилирование отражает уровень экспрессии метаболических маркеров. На рисунке представлены уровни экспрессии 30 дифференциальных метаболических биомаркеров, которые различаются у пациентов с плоскоклеточной карциной пищевода (ESCC – красные прямоугольники) и у здоровых людей (синие прямоугольники)

Источник: Liu R., Peng Y., Li X., et al. *Int J Mol Sci.* 2013;14:8899-8911, публикуется с разрешения

Исследование метаболических процессов в опухолевых клетках стало возможным только недавно, благодаря появлению новых технологий (таких как скрининг генов, позволяющий установить их метаболические функции; метаболическое профилирование, помогающее идентифицировать метаболиты, являющиеся результатом аномальных метаболических реакций при раке), а также развитию системной биологии, которая позволяет моделировать метаболические процессы, объединенные в сложные сети, поскольку рассмотрение каждого из них по отдельности может быть недостаточным.

Важной областью исследований является так называемый метаболизм «организма в целом», поскольку использование лабораторных клеточных культур и животных моделей связано с определенными ограничениями. Это, несомненно, перспективное направление, особенно если принять во внимание, что эффект Варбурга получил первое практическое применение в ПЭТ именно для изучения метаболизма клеток в организме (in vivo). Сейчас существуют и другие функциональные методы визуализации и способы измерения содержания метаболитов в организме. В своей новой статье «Голод и пир: понимание опухолевого метаболизма in vivo» Джаред Майерс и Мэтью Вандер Хейден утверждают: «Исследование опухолевого метаболизма in vivo создает новые сложности, но этот шаг необходимо предпринять, чтобы глубже понять, как физиология це-

лого организма влияет на доступность питательных веществ, и оценить роль гетерогенности опухоли и взаимодействия различных типов клеток в тканях». В статье приведен ряд важных наблюдений, например о том, что «рак поджелудочной железы может изменить метаболизм всего организма, вызывая диабет и кахексию у многих пациентов»; что существует некое «метаболическое сотрудничество между различными популяциями клеток в пределах опухоли», а «метаболические взаимодействия с незлокачественными стромальными клетками также могут непосредственно влиять на прогрессирование болезни, метастазирование и окислительно-восстановительные реакции» (см.: *Trends Biochem Anal.* 2015;40:130-140).

Сейчас появляется довольно много высокопрофессиональных статей, особенно обзорных, посвященных метаболизму и злокачественным опухолям, которые могут содержать глоссарии и пояснения. Это свидетельствует том, что данная область еще находится в стадии становления (см. также: *Metabolic targets for cancer therapy. Nature Rev Drug Discovery.* 2013;12:829-846). Кроме того, во многих статьях сейчас вновь пересматривается и объясняется эффект Варбурга (*Mol Biol Rep.* 2015;42:819-823). Чи Ван Данг и его коллеги в 2013 году начали издавать журнал *Cancer & Metabolism*; кроме того, AACR организовала ряд научных конференций: например, в июне 2015 года в Вашингтоне состоялась конференция «Метаболизм и рак».

«Здоровые клетки переходят в фазу покоя, а клетки, содержащие онкоген Мус, погибают, так как вы лишаете их строительного материала»

«Мы возлагаем большие надежды на эти препараты, однако необходимо дождаться результатов первых клинических исследований. Первоначальная эйфория уже прошла».

холи, не слишком затрагивая другие ткани, хотя существует риск для функции печени, связанный с токсичностью таких препаратов».

Тем временем доктору Дангу и его коллегам удалось продемонстрировать фундаментальную роль онкогена *Myc* в простом, на первый взгляд, эксперименте: они поместили *Myc* в здоровые клетки, а затем удалили глюкозу из состава питательных веществ и сравнили, что при этом происходило в нормальных клетках и в клетках, содержащих онкоген *Myc*. «Здоровые клетки переходят в фазу покоя, а клетки, содержащие онкоген, погибают, так как вы лишаете их строительного материала и их метаболизм «ломается», поскольку они пытаются удержать свои энергетические потребности на прежнем уровне».

Сейчас активно исследуются и другие потенциальные мишени, относящиеся к различным метаболическим путям и к двум основным типам метаболизма: биоэнергетическому (метформин и митохондрии) и анаболическому (строительный материал для клеток и синтез липидов). Гипоксия, или кислородная недостаточность, часто наблюдаемая в опухолях, также является важной составляющей метаболической картины; кроме того, она же управляет ангиогенезом — образованием новых кровеносных сосудов, необходимых для доставки в опухоль кислорода и питательных веществ. Сложные взаимодействия всех этих функций сейчас являются объектом повышенного интереса со стороны исследователей.

Другие изучаемые ферменты включают и тот, которым занимается группа профессора Шульце: он участвует в метаболизме ацетата и, как было показано, играет важную роль в опухолевых процессах. «Если мы разрушим его, опухолевые клетки не смогут расти», — счита-

ет профессор, добавляя, что эта работа ведется в сотрудничестве с компанией АстраЗенека. В другой аналогичной работе изучаемый препарат уже находится на стадии применения.

По мнению доктора Данга, основные успехи были достигнуты в отношении тех видов рака, которые связаны с мутациями в определенных ферментах, т. е. там, где есть возможность «выключить» аномальный фермент с помощью лекарственного препарата. Сейчас проводится ряд клинических исследований, в которых этот подход используется для лечения острого миелоидного лейкоза; помимо этого, есть доклинические данные об использовании ингибиторов изоцитратдегидрогеназы (IDH) в лечении некоторых опухолей мозга.

Как и во многих других областях онкологии, которые находятся на пороге внедрения новых видов терапии, большая часть исследований опухолевого метаболизма сосредоточена в США, в основном в районе Бостона, штат Массачусетс. Например, два ингибитора IDH, разработанные компанией Agios, сейчас проходят там фазу I клинических исследований, а еще один препарат этой же компании уже достиг фазы II. В Европе эта деятельность более раздроблена, но наиболее влиятельный центр, занимающийся подобными исследованиями, — это Онкологический институт Битсона в Глазго (где в 1896 году Джордж Битсон впервые заметил связь между гормонами и раком молочной железы).

Исследования опухолевого метаболизма находятся еще на начальном этапе, и доктор Данг считает, что их результаты могут в дальнейшем как подтвердить, так и опровергнуть сегодняшние гипотезы. «Однако все это очень интересно, поскольку, вероятно, сможет привести нас к созданию целого класса новых противоопухолевых препаратов —

хотя и они вряд ли станут нашим единственным оружием в борьбе с раком: одного их действия, скорее всего, будет недостаточно». Профессор Шульце говорит: «Мы возлагаем большие надежды на эти препараты, однако необходимо дождаться результатов первых клинических исследований. Первоначальная эйфория уже прошла».

Помимо новых терапевтических возможностей, получение знаний о метаболизме опухолевых клеток имеет большое значение для нашей повседневной жизни, поскольку касается вопросов питания, избыточной массы тела и физической активности. Это уже нашло отражение в последних Рекомендациях по питанию в США, которые стали более мягкими в том, что касается холестерина, но более строгими в отношении насыщенных жиров и сахара.

Население в целом мало осведомлено о связи ожирения со злокачественными опухолями, и некоторые исследователи призывают развернуть более активную работу в данном направлении. Чтобы подчеркнуть связь между ожирением и раком, итальянские ученые даже предложили новый термин — «адипоонкоз» (*J Clin Endocrin Metab.* 2013;98:4664-4665).

Чрезвычайно сложная картина опухолевого метаболизма привела и к возникновению весьма спорной гипотезы о том, что парадигма рака как генетического заболевания неверна и что рак по сути является метаболическим заболеванием, а все его характерные признаки — это следствие «изначальных нарушений клеточного энергетического метаболизма» (см.: Seyfried T.N., et al. *Carcinogenesis.* 2013;35:515-527). Это возвращает нас к извечному вопросу о курице и яйце. Итак, что же все-таки первично — опухолевая клетка или аномальный метаболизм? ■



Ускорить прогресс в иммунотерапии

Иммунотерапия в онкологии – очень перспективное направление; результаты, достигнутые у некоторых пациентов, поразительны. Но что нужно, чтобы расширить границы этих впечатляющих успехов? Отвечает **Питер МакИнтайр**.

Чем дальше, тем больше мы убеждаемся в том, что иммунотерапия помогает увеличивать продолжительность жизни все возрастающему числу онкологических пациентов, в том числе больным с явными признаками прогрессии заболевания.

Например, доля пациентов с поздней стадией меланомы кожи, имеющих перспективу хорошей выживаемости, увеличилась примерно вдвое: с одного пациента из каждых пяти при лечении ипилимумабом до двух из пяти при использовании новой линии ингибито-

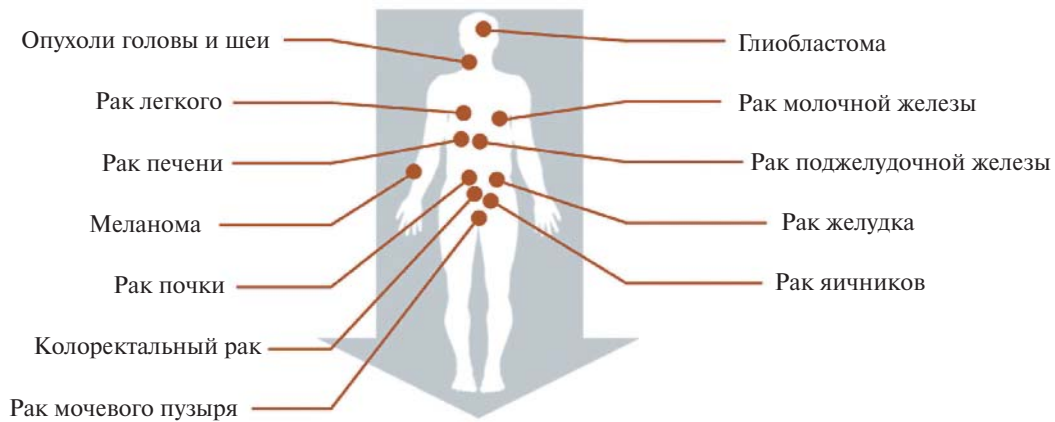
ров иммунных контрольных точек, которые лишают опухоль способности «выключать» Т-клеточный иммунитет. Данные первоначальных клинических исследований некоторых других опухолей, таких как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и рак мочевого пузыря, также демонстрируют улучшение показателей выживаемости у пациентов, у которых наблюдается хороший ответ на терапию.

И данные научных исследований, и клинические результаты четко свидетельствуют об увеличении продолжи-

тельности жизни определенной части больных. Так, продолжительность жизни некоторых пациентов с поздней стадией меланомы, получающих ипилимумаб, составляет десять лет и более, и можно рассчитывать, что она еще возрастет с введением в клиническую практику новых видов терапии – анти-PD1- и анти-PD-L1-антител.

Пациенты с положительным эффектом лечения отмечают также значительное улучшение качества жизни. Результаты одного из исследований показали, что качество жизни пациентов с позд-

Не только против меланомы



Иммунотерапия эффективна против широкого спектра опухолей, но лишь у небольшого числа пациентов

ним НМРЛ было даже выше, чем в популяции в целом.

Предполагают, что комбинация иммунотерапевтических препаратов, а также сочетание иммунотерапии с химиотерапией, таргетной или лучевой терапией может увеличить продолжительность жизни больных с более широким спектром опухолей, хотя и, возможно, ценой серьезных токсических осложнений.

Успехи в этой области сейчас кажутся почти осязаемыми. На сайте clinicaltrials.gov зарегистрировано более 1200 клинических исследований, в которых изучаются иммунотерапевтические стратегии, направленные на блокирование защитных механизмов опухолей, а также возможности использования химерных антигенных рецепторов (CAR), позволяющих активировать Т-клетки для уничтожения опухолей и создавать у них необходимую память для обеспечения долговременной защиты.

Однако на пути создания и внедрения иммунотерапевтических препаратов, которые эффективно работали бы у большинства пациентов с различными видами опухолей, возникают серьезные препятствия.

В феврале 2016 года Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) и Брюссельский Форум по разработке

противоопухолевых препаратов создали международный саммит, на котором ведущие мировые эксперты в области иммунотерапии рака обсуждали оптимальные варианты представления имеющихся данных, позволяющие убедить официальные органы, занимающихся оценкой медицинских технологий (ОМТ), расширить показания для использования новых видов терапии. В саммите принимали участие ученые, клиницисты, представители пациентских организаций из Европы и Северной Америки, а также представители фармацевтических компаний и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

В настоящее время особые надежды связаны с классом препаратов, которые блокируют PD-L1 (лиганд программируемой клеточной смерти 1), играющий ключевую роль в защите опухолевых клеток от атак иммунной системы. Этот белок, экспрессируемый клетками опухоли, «выключает» Т-клетки, связываясь с маркерами PD-1 на их поверхности.

В своем программном обращении Айра Мелльман, вице-президент отдела онкологических исследований компании Genetech, подчеркнул, что появление нового класса препаратов знаменует собой кардинальный сдвиг в терапии рака.

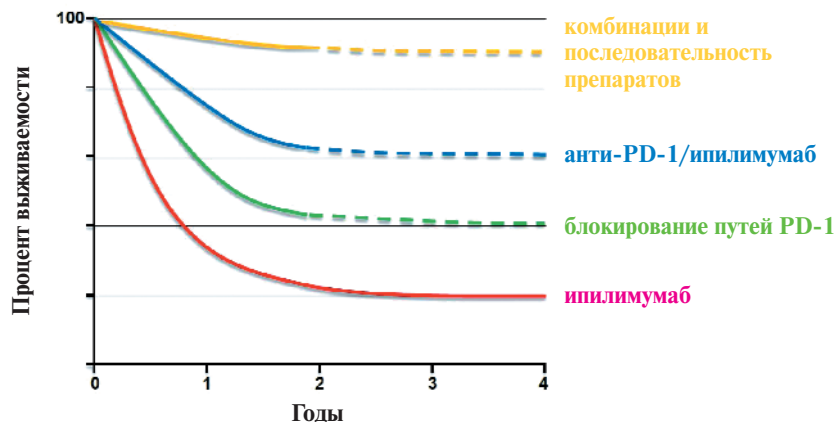
«То, чего мы можем достичь, используя иммунотерапевтические подходы, пусть пока для небольшого числа пациентов, коренным образом отличается от того, чего мы смогли достичь в прошлом с помощью других методов». Он также подчеркнул, что предстоит еще многое узнать о том, как работают эти виды терапии и у каких больных они дают наибольший эффект. Сегодняшние надежды подкрепляются в основном клиническими данными, которые пока опережают теоретические исследования в этой области. «Хотя результаты и обнадеживают, — считает доктор Мелльман, — но пока они достигнуты у небольшого числа пациентов, однако при опухолях, которые лучше всего реагируют на лечение, например меланоме, доля таких пациентов может составлять 30–40%. Для других видов опухолей этот показатель ниже — 10–20% при использовании одного препарата. Терапия эффективна и хорошо переносится, но, к сожалению, работает не во всех случаях».

Быстро и решительно

Паоло Ашиерто из Национального института рака в Милане выступает за быстрые и решительные действия в отношении тестирования различных комбинаций препаратов и определения пра-

Сегодня, завтра и в будущем

Общая выживаемость пациентов с поздней стадией меланомы.



Сочетание ингибиторов иммунных контрольных точек может позволить увеличить долю пациентов с длительными сроками выживания при некоторых формах рака до 60%, а оптимальное сочетание и последовательность, вероятно, смогут поднять этот процент до 80 и выше. Однако на это нужно время. Адаптировано из *Walter J. Urba, ASCO 2013*

вильной последовательности их назначения, а также дозировки и длительности лечения для отдельных групп пациентов, что позволит повысить эффективность и уменьшить побочные эффекты терапии. Он считает, что потенциальной наградой за эти усилия, по крайней мере при меланоме, может быть удвоение числа больных с длительными сроками выживания — с 40 до 80%.

Традиционный подход к планированию клинических исследований, по мнению большинства заинтересованных лиц, слишком длителен и сложен. Самир Хлейф, директор Онкологического центра Университета регентов Джорджии (США), считает, что при таком подходе (который он сравнил со «слоном в комнате»), может понадобиться триста лет и несколько триллионов долларов, чтобы достичь желаемых целей.

Пациенты с поздними стадиями заболевания определенно заинтересованы в другом, «быстром и решительном» подходе. Вопрос в том, можно ли при таком ускоренном подходе получить необходимые данные об эффективности и без-

опасности лечения, которые устроили бы регулирующие органы и инвесторы.

Баланс между этикой и доказательностью

Эффективность иммунотерапевтических препаратов в различных комбинациях, а также в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией и применением малых молекул уже изучается в клинических исследованиях. Цель состоит в достижении максимального эффекта при лечении, особенно у пациентов с низкими уровнями PD-L1.

Многие результаты, полученные на ранних стадиях исследований, внушают оптимизм, несмотря на проблемы, связанные с серьезными побочными эффектами. Например, в исследовании комбинированной иммунотерапии у пациентов с НМРЛ положительный эффект наблюдался у 40% больных с PD-L1-отрицательными опухолями (по сравнению с 5% при монотерапии).

Однако эти первоначальные свидетельства успеха, в свою очередь, связаны с определенными проблемами, как за-

мечает Рами Ибрагим, вице-президент компании AstraZeneca, курирующий направление иммунотерапии. «Будет очень сложно сформировать группу пациентов для проведения монотерапии, когда уже получены данные о ее ограниченной эффективности. Если мы планируем рандомизированное исследование, в котором одна из групп будет получать монотерапию ингибитором CTLA4, мы сталкиваемся с нежеланием пациентов участвовать в исследовании такого формата».

Вагн Эрик Есперсон, пациент с 13-летней историей борьбы с НМРЛ и один из основателей Датской ассоциации больных раком легкого, поставил перед участниками саммита вопрос об этичности продолжения клинических исследований, в которых ранние результаты показали впечатляющую разницу между группами. «Ощущаете ли вы свою ответственность перед больными за проведение подобных исследований?» — спрашивает он.

Использование упрощенной процедуры, позволяющей распустить группу пациентов, в которой полученные на ранних этапах результаты существенно хуже, чем в остальных, — одно из решений проблемы. Разумеется, это обернется потерей данных, которые могли бы помочь получить официальное одобрение нового метода и компенсировать расходы.

Самир Хлейф предложил использовать результаты доклинических лабораторных исследований для того, чтобы сразу исключить комбинации препаратов, которые вряд ли будут эффективными. «Биологическая основа очень важна. Мы должны уметь прогнозировать оптимальный ответ на терапию еще до того, как вложим в исследование миллионы долларов», — считает он.

С ним соглашается Рами Ибрагим, который полагает, что использование лабораторных животных может помочь в поиске необходимых сочетаний препаратов и дозировок: «Биология иммунных процессов очень сложна, особенно если приходится изучать комбинации

препаратов. Мы должны найти подходящую модель, и тогда нам не придется тратить три сотни лет, чтобы найти нужную комбинацию для использования в клинической практике».

С таким «слоном в комнате» нам потребуется триста лет, чтобы достичь желаемых целей.

Однако, как указывает Бернард Фокс из Исследовательского института им. Эрла А. Чайлза в Орегоне, исследования на мышах носят ограниченный характер. «Биология опухоли в организме мыши и ее взаимодействие с иммунной системой слишком отличаются от того, что мы находим в организме человека. Я бы предложил регулирующим органам и компаниям подумать о новом дизайне клинических исследований с участием небольшого числа больных, но изучать их активно и глубоко, чтобы узнать как можно больше о том, что происходит в организме человека».

Кроме того, по мнению Бернарда Фокса, необходимы дополнительные инвестиции в фундаментальные исследования, которые помогут лучше понять механизмы иммунного ответа. Он особо подчеркивает необходимость создания атласа человеческого микробиома, по аналогии с Атласом опухолевого генома (TCGA), который помог бы определить роль микрофлоры в организме человека.

Поиск «правильных» конечных точек

Выбрать наиболее информативные показатели, или конечные точки, способные в рамках ускоренного подхода продемонстрировать, что новая терапия более эффективна по сравнению с предыдущими и приносит пользу большему числу больных, всегда не просто. Это еще сложнее, когда речь идет об иммунотерапевтических препаратах, из-за специфического характера их действия.

Общая выживаемость всегда была золотым стандартом в клинических исследованиях. Однако поскольку эффект новых препаратов изучается в комбинациях и в различных дозировках, а исследования часто позволяют пациентам переходить из одной группы в другую, то при сроках выживаемости более 18 месяцев становится очень трудно доказать, что повышение общей выживаемости является результатом использования именно такой комбинации препаратов.

Для решения этой проблемы в клинических исследованиях других видов противоопухолевой терапии вместо общей выживаемости все чаще используют такой показатель, как выживаемость без прогрессирования. Однако это не подходит для иммунотерапии, поскольку при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек первоначальный ответ часто бывает замедленным (или вообще отсутствует), но вслед за этим у некоторой части больных наблюдается длинная кривая выживаемости.

Критерии оценки ответа солидных опухолей REGIST, которые используют в качестве показателя изменения размера опухоли, также не годятся. Даже опытные врачи бывают порой введены в заблуждение, когда, например, опухоли головы и шеи при лечении пембролизумабом вдруг начинают резко увеличиваться, прежде чем так же резко регрессировать.

В результате в клинических исследованиях иммунотерапевтических методов сейчас нет единого мнения о том, что может служить суррогатным маркером общей выживаемости, по крайней мере на поздних стадиях болезни.

Показательна в этом смысле история ипилимумаба. Это анти-CTLA4-антитело прошло долгий путь: им занимались три различные фармацевтические компании и шесть клинических исследований на протяжении десяти лет, прежде чем было доказано, что препарат продлевает жизнь больных. Проблема состояла в том, чтобы найти четкий критерий эффективности препарата, который можно было бы задо-

кументировать. Основное исследование было запланировано на три года, но компании Bristol-Myers Squibb (BMS) пришлось продлить его еще на полтора года, чтобы собрать достаточно данных для одобрения препарата.

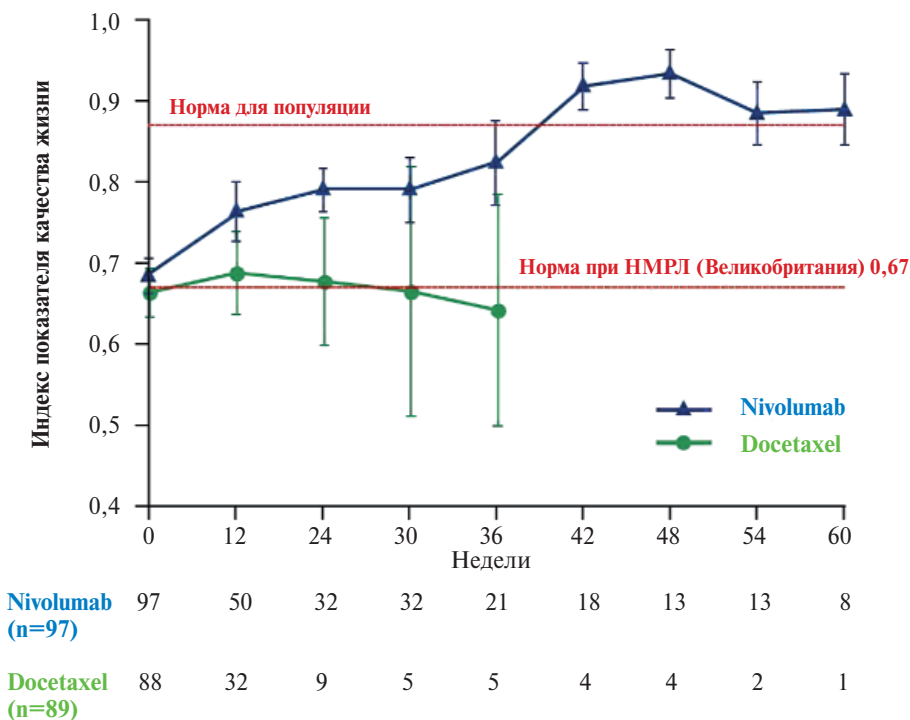
В клинических исследованиях иммунотерапевтических методов сейчас нет единого мнения о том, что может служить суррогатным маркером общей выживаемости.

Тай-Занг Чен, исполнительный директор компании Global Biometric Sciences, входящей в состав BMS, говорит, что в будущем, вероятно, будет достаточно длительного наблюдения только за участниками самых ранних исследований, чтобы использовать их показатели выживаемости как контрольные для остальных, обозначив их как «X» лет после начала лечения.

Выбор эффективных конечных точек в исследованиях иммунотерапевтических препаратов «представляет собой одну из наиболее важных проблем в этой области, — говорит Дан Ченг, ведущий специалист компании Genetech по иммунотерапии. — Эти препараты оказывают значительное влияние на общую выживаемость, но результаты исследований, вероятно, будут искажены из-за их массивного использования в многочисленных линиях терапии».

Доктор Ченг рассказал, что его компания использовала в рандомизированных исследованиях критерии REGIST, специально модифицированные для иммунотерапии, чтобы детально изучить критерии эффективности и понять, позволяют ли они прогнозировать общую выживаемость. «Одна из ключевых задач, которая стоит перед нами, — это сотрудничество с органами здравоохранения, поскольку суррогатные конечные точки, которые мы используем, должны устраи-

Качество жизни



Исследование ниволумаба для лечения НМРЛ на поздних стадиях продемонстрировало, что среди пациентов с длительными сроками выживания показатели качества жизни, по оценкам самих больных, возвращались к популяционной норме в течение 36–42 недель (M. Reck et al. ECCO-ESMO. 2015, Abstract 3011). Исследование было экспериментальным и включало небольшое число пациентов. *(Любезно предоставлено Мартином Реком, Люнген Клиник, Гроссхансдорф)*

вать и их, иначе наши препараты не смогут в будущем получить одобрение».

Качество жизни

Дэвид Селла, директор Института общественного здоровья и медицины в Северо-Западном университете, Чикаго, подчеркнул важность оценки качества жизни как конечной точки. Поскольку продолжительность жизни больных растет и измерять ее становится все труднее, акцент должен быть перенесен именно на качество жизни, считает он.

Длительное успешное лечение связано с определенными изменениями качества жизни пациентов. «Одно дело, если тяжелая диарея продолжается короткое время, и совсем другое, если вам при-

дется жить с этим два или три года. Иногда длительное лечение может стать непереносимым», – говорит доктор Селла.

Он также указывает на потенциальную связь между качеством жизни и ее продолжительностью. «На поздних стадиях заболевания ранние изменения качества жизни в результате лечения могут служить предикторами выживаемости, так же как и другие показатели. Важно, чтобы пациенты чувствовали эти изменения. Есть множество исследований, свидетельствующих о том, что пациенты с раком легкого, толстой кишки, молочной железы, отмечавшие положительную динамику на ранней стадии лечения, жили дольше, и наоборот, продолжительность жизни пациентов, кото-

рым в начале лечения становилось хуже, была меньше».

Доктор Селла предположил, что, анализируя, как изменения симптоматики и показателей качества жизни до и после начала лечения коррелируют с общей выживаемостью, мы сможем идентифицировать необходимые прогностические маркеры.

Выбор «правильных» пациентов

Эффективность иммунотерапевтических препаратов отмечается лишь у небольшого числа пациентов. Идентификация биомаркеров, которые помогут установить, кому из пациентов лечение действительно принесет пользу, является чрезвычайно сложной задачей. Вопреки ожиданиям, присутствие в опухолевых клетках CTLA4 и PD-L1, которые служат мишенями для ингибиторов иммунных контрольных точек, не является надежным показателем иммунного ответа.

По мнению Айры Мелльмана из компании Genetech, очевидно одно: «Все пациенты, у которых наблюдается ответ на анти-PD-1/PD-L1-терапию, уже обладают определенным уровнем иммунитета, поддающимся объективному измерению. Те, у кого ответа не наблюдается, имеют либо нарушенный Т-клеточный иммунитет, т. е. Т-клетки не выходят за пределы периферии опухоли, либо «иммунную пустыню» – Т-клетки вообще не сталкиваются с опухолью».

Решение этой проблемы является важным еще и потому, что и FDA, и ЕМА все активнее настаивают на том, чтобы исследования новых видов противоопухолевой терапии сопровождались тестами на биомаркеры, указывающие, каким именно пациентам следует назначать данный вид лечения.

Хайнц Цвирцина, представитель Центра клинических исследований ранней фазы (Инсбрук, Австрия) и председатель Форума по разработке противоопухолевых препаратов, считает, что это также вопрос этики и доступности лечения: «Если мы лечим “не того” пациента препаратом, который не только не приносит

ему пользы, но и вызывает серьезные побочные эффекты, мы упускаем время, которое могли бы использовать для его лечения другим, “работающим” препаратом. Кроме того, наше здравоохранение будет испытывать серьезные трудности, если мы не сможем правильно выбирать пациентов для соответствующего лечения», — добавляет он.

Вся глубина проблемы становится очевидной, если принять во внимание огромную разницу между «точками раздела» (cut-off points), используемыми в разных клинических исследованиях для определения PD-L1-положительных пациентов: от 1% в клиническом исследовании пембролизумаба для лечения меланомы до 5% в исследовании ниволумаба для лечения НМРЛ и 50% в исследовании пембролизумаба для лечения НМРЛ.

Мира Павлович-Ганашиа, врач-дерматолог, в течение двух лет координировавшая работу Европейской сети агентств по оценке медицинских технологий (EUnetHTA), говорит, что подобные расхождения не позволяют регулирующим органам сравнивать биомаркеры: «Люди используют различные критерии для определения “положительно-го статуса” в отношении того или иного биомаркера. Это разочаровывает, поскольку мы не знаем, что с этим делать».

Франческо Пиньятти, эксперт ЕМА по оценке противоопухолевых препаратов, считает, что нельзя игнорировать существующие проблемы, но все же необходимо найти способ для сравнения данных. «Вполне вероятно, что не существует какого-либо естественного порогового значения в качестве единственного критерия, позволяющего включить пациента в число имеющих показания к применению того или иного препарата (или исключить его из такой категории). Возможно, существуют динамические типы маркеров для различных локализаций и опухолей. Взаимосвязь между маркером и опухолью может быть линейной, а не бинарной».

Выбор произвольной точки раздела может вызвать справедливое возмуще-

ние и у пациентов, чьи PD-L1-маркеры окажутся по другую сторону разделительной линии; кроме того, это будет способствовать использованию препаратов не по существующим показаниям (off-label). С другой стороны, если предоставить решение пациентам и клиницистам, то в конечном итоге это может привести к тому, что препарат будет назначаться всем больным подряд, независимо от того, приносит ли он пользу. Все это порождает закономерный вопрос: насколько вообще возможно существование в Евросоюзе единого мнения, если речь идет о показаниях к применению препарата?

ЕМА — спонсорам: необходим постоянный диалог

Регулирующие органы — ЕМА в Европе и FDA в Америке — не только готовы участвовать в обсуждении дизайна клинических исследований с фармацевтическими компаниями еще на стадии планирования, но и согласны принимать любые «экстренные» данные уже после того, как компания обратилась за получением лицензии.

Термин «терапия прорыва» («break-through» therapy), введенный FDA в 2012 году, и «упрощенный порядок регистрации» («adaptive pathways»), разрешенный ЕМА в 2014 году, созданы для ускорения разработки и оценки новых препаратов, предназначенных для лечения угрожающих жизни заболеваний, если предварительные данные показали их очевидное превосходство над уже существующими видами терапии.

В обоих случаях акцент делается на том, чтобы с помощью регулярных обсуждений, консультаций и периодических обзоров обеспечить жизненно важному препарату (комбинации препаратов) максимально короткий путь к одобрению.

Пембролизумаб (Keytruda), первый иммунотерапевтический препарат, получивший от FDA статус препарата для «терапии прорыва» в 2013 году, был одобрен для лечения больных с поздней стадией меланомы кожи в сентябре 2014

года. В Евросоюзе этот препарат получил одобрение для той же категории больных летом 2015 года.

Роджер Дансей, возглавляющий отдел онкологических исследований в компании Merck (MSD), говорит, что Комитет по лекарственным препаратам для человека при ЕМА продемонстрировал невероятную гибкость и готовность оценивать данные клинических исследований иммунотерапевтических препаратов по мере их поступления. «Мы спешим, потому что наши пациенты не могут ждать, но пока мы просто не успеваем удовлетворять их потребности. И мы благодарны за то, что ЕМА проявило такую гибкость».

Компания BMS сообщила об аналогичной позиции ЕМА, когда они обратились за одобрением ниволумаба (Opdivo) для лечения поздних стадий плоскоклеточного НМРЛ. Представитель бельгийского подразделения BMS Кэтрин Уэйл говорит: «Мы представили данные нашего исследования, подтверждающие значительное увеличение выживаемости, во время одного из периодических обзоров новых лекарственных средств. Это было против существующих правил, но результат был положительным. Я бы сказала, что это был пример настоящего сотрудничества. Ведь новые препараты для лечения плоскоклеточного НМРЛ не появлялись более 20 лет, и все понимали, насколько это необходимо».

Возмещение затрат: еще одно препятствие

Получение регистрационного свидетельства на лекарственный препарат — это одно, а его практическое применение — совсем другое. Патрик Хопкинс, директор по экономике и изучению клинических исходов в британском отделении BMS, говорит, что средний временной интервал с момента одобрения лекарства до достижения соглашения о возмещении расходов на противоопухолевую терапию составляет 8 месяцев во Франции, 9 — в Германии, 10 — в Италии, почти 11 — в Великобритании и около года — в Испании. В некоторых

Ускорение прогресса в иммунотерапии: проблемы и пути решения



Этика или доказательность. Пациенты не хотят участвовать в длительных исследованиях, если первоначальные результаты демонстрируют существенную разницу между группами. В связи с этим особую важность приобретают адаптированный дизайн и вложение средств авансом в многочисленные маломасштабные исследования с участием небольшого числа пациентов.

Конечные точки. Приоритетом является выбор суррогатных конечных точек, которые на ранних этапах исследования позволят прогнозировать выживаемость. Сейчас нет единого мнения по поводу этих точек. Потенциальной областью изучения могут стать показатели изменения самочувствия и качества жизни больных, поддающиеся измерению.

Побочные эффекты. Монотерапия показала впечатляющее улучшение качества жизни больных с тяжелой симпто-

матикой, у которых наблюдался ответ на лечение. Однако комбинация иммунотерапевтических препаратов связана с высоким риском серьезных токсических эффектов. Эта проблема требует решения, особенно если предполагается использование иммунотерапии в течение длительного времени или в качестве адъювантной терапии.

Персонализация. Идентификация биомаркеров, позволяющих установить, кому из больных лечение принесет наибольшую пользу, является трудной задачей. Необходимы серьезные фундаментальные исследования механизмов действия иммунотерапии.

Внедрение в практику. Необходимо достижение соглашения с органами оценки медицинских технологий, чтобы обеспечить наиболее быстрый доступ пациентов к новым препаратам, пока идет накопление данных об их эффективности.

странах Евросоюза этот отрезок времени бывает и больше.

Франческо Де Лоренцо, президент Европейской коалиции больных раком (ЕСРС), считает, что задержка внедрения новых видов терапии в клиническую практику связана с формальными процедурами урегулирования. В связи с этим Коалиция призывает активизировать попытки координировать все аспекты ОМТ в странах – членах Евросоюза путем введения единого критерия относительной клинической пользы, которая была бы юридически обязательна для применения во всех европейских странах.

По мнению Патрика Хопкинсона, органы ОМТ должны более широко трактовать понятие «клинической пользы», принимая во внимание потенциал иммунотерапии в улучшении клинических исходов. «Методы, которые есть в на-

шем распоряжении уже сегодня, а также те, которые будут внедряться в недалеком будущем, свидетельствуют о том, что мы находимся на пороге революции в лечении рака. Однако оценочная система, существующая во многих органах ОМТ, просто не соответствует новым видам терапии».

Он говорит, что согласие EMA и FDA принять ускоренную процедуру одобрения препаратов на основании ранних данных клинических исследований внушает оптимизм, но несоответствие этих данных с критериями, которые используют органы ОМТ, может послужить причиной отсрочки. «Время жизненно важно для больных раком легкого – 80% из них умирают в течение 12 месяцев».

Мира Павлович-Ганашиа, бывший координатор EUnetHTA, соглашается с тем, что некоторые данные клиниче-

ских исследований по смертности просто поразительны. Тем не менее она считает, что для объективной оценки клинических преимуществ новых препаратов необходима более полная информация о самочувствии, функциональном состоянии и продолжительности жизни пациентов.

Органам ОМТ также необходимы данные, которые помогли бы информировать правительственные структуры о том, насколько новые виды терапии соответствуют принятым стандартам лечения и насколько велика разница между пациентами с учетом того, как прогрессирует их болезнь – быстро или медленно.

Органам ОМТ нужно что-то более значимое, чем ранние данные о выживаемости без прогрессирования, поэтому их сотрудники колеблются, когда их просят оценить результаты исследова-

ний, в которых окончательно не решена проблема дозировки (например, исследование пембролизумаба для лечения НМРЛ).

Многие страны рассматривают возможности заключения соглашений о регулируемом доступе к новым лекарственным средствам и разделе рисков, которые позволили бы новым препаратам попадать на рынок на основании многообещающих ранних результатов исследований, в то время как дополнительные данные об их клинической эффективности будут накапливаться.

Расширенные горизонты

Хотя сегодня наибольший интерес вызывают ингибиторы иммунных контрольных точек, вполне возможно, что завтра на первый план выйдут другие виды иммунотерапии, использующие совершенно новые технологии. Один из таких методов — создание противоопухолевых вакцин с использованием мРНК и пептидов на основе антигенного профилирования индивидуальных опухолей. Еще один вариант — использование для уничтожения опухоли CAR-модифицированных Т-клеток.

В одном небольшом исследовании (результаты его пока не опубликованы) в феврале 2016 года была отмечена полная ремиссия у 94% пациентов с острым лимфобластным лейкозом, правда, на фоне тяжелых побочных эффектов. Результаты целого ряда клинических исследований иммунотерапевтических методов лечения планируется обсудить на ежегодном заседании Американского общества клинической онкологии в Чикаго в июне 2016 года.

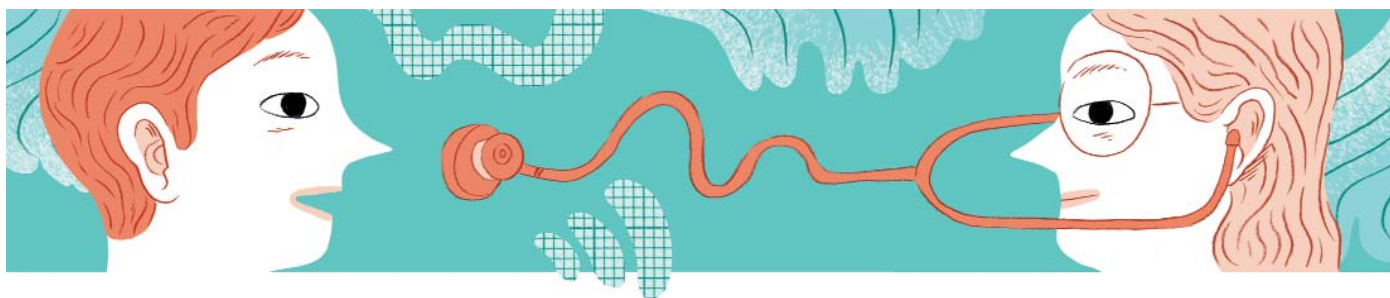
Тем временем пациенты все больше стремятся получить доступ к новому классу иммунотерапевтических препаратов. Александра Филипович, научный сотрудник Имперского колледжа в Лондоне, говорит, что частный сектор здравоохранения стал использовать новейшие ингибиторы иммунных контрольных точек всего через несколько недель после их одобрения FDA, однако сегодня и пациенты, которые проходят лечение в государственных клиниках Великобритании, могут также получать их благодаря специальной программе ускоренного доступа.

«За последние полтора года эти препараты позволили сделать просто

гигантский шаг вперед. Мы утвердительно ответили на вопрос о том, работает ли это. Ответ на вопрос о том, как лечить опухоли, которые раньше с трудом поддавались терапии, лежит в области иммунотерапии», — считает она.

Наибольший эффект иммунотерапия показала при лимфоме, мезотелиоме, определенном молекулярном типе колоректального рака с дефицитом репарации ДНК и меланоме кожи. Ответ в 20% случаев и более был зафиксирован у больных с поздним НМРЛ, у пациентов с диагнозом «рак желудка», а также у пациентов с тройным негативным раком молочной железы, ранее получавших другое лечение.

Александра Филипович согласна с тем, что остается еще много вопросов: как выбрать наиболее подходящих пациентов, как комбинировать разные виды терапии, как долго их применять, как лучше всего оценить вероятность ответа на ранней стадии, как покрыть расходы на лечение. Однако главное — это то, что надежду получили те, кто больше всего в этом нуждался. Это — прорыв космического масштаба. ■



Путешествие в Европейское агентство по лекарственным средствам

Гибкость и готовность к сотрудничеству способствуют все большему вовлечению пациентов в работу европейских органов, занимающихся оценкой новых лекарственных препаратов. Но сможет ли такое сотрудничество выдержать финансовые трудности при существующих требованиях об ограничении спонсорства со стороны фармацевтических компаний?

Десять лет назад у Хильдрун Сундсет появилась возможность сделать более значимой роль пациентов в деятельности Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕАЛС) – агентства Европейского союза, отвечающего за оценку качества лекарственных препаратов. В течение долгого времени Хильдрун занималась вопросами женского здоровья и в тот момент решила воспользоваться шансом, чтобы постепенно изменить существующий порядок вещей, не учитывая, по ее мнению, интересы женщин.

Хильдрун Сундсет, которая в то время занимала в Европейской коалиции онкологических больных (ЕКОБ) пост главы по политике Евросоюза по вопросам рака, говорит, что женщины гораздо реже принимают участие в клинических исследованиях, чем мужчины. Причиной такого положения дел послужили

трагические последствия приема талидомида, когда было установлено, что этот препарат может быть опасен для плода и вызывает врожденные дефекты. По мнению Сундсет, отстранение женщин от участия в клинических исследованиях ради их же собственной безопасности было естественной реакцией на этот факт, но в реальной жизни женщины тоже принимают лекарства.

Когда в 2006 году ЕАЛС учредило Рабочую группу пациентов и потребителей, по словам Сундсет, «все началось с чистого листа». Она, как и другие представители пациентских организаций, делится своим жизненным опытом, что очень важно для деятельности Группы: «Это помогает понять, что значит жить с болезнью и как на это влияют лекарства, которые ты принимаешь».

Согласно последнему отчету ЕАЛС, число пациентов и потребителей, участ-

вовавших в деятельности Агентства с 2007 по 2014 год, увеличилось в восемь раз – с 76 до 633. Хильдрун Сундсет, которая в настоящее время является президентом Европейского института женского здоровья, говорит, что этот факт отражает повышение активности пациентов в целом, добавляя, однако, что прогресс «поистине удивителен».

По словам Натали Бэр, координатора ЕАЛС по связям с пациентами, этот прогресс заключается в том, что представители пациентских организаций привлекаются к участию в процессе всего «жизненного цикла» препарата – от начала разработки до внедрения в клиническую практику. «Это целое путешествие, – говорит она. – То, что началось как простой диалог, теперь трансформировалось в полноценное участие представителей пациентов в работе Агентства».

Взаимодействие с пациентами: путешествие ЕАЛС еще не окончено



Сначала многие действительно не знали, чего ожидать от пациента, присутствующего за столом во время преимущественно научной дискуссии. Мы начинали медленно, стараясь постепенно, шаг за шагом, вовлекать пациентов в различные виды деятельности».

Сейчас представители пациентов обладают правом голоса в большинстве комитетов. Однако они пока не участвуют в совещаниях Комитета по лекарственным препаратам для человека (КЛПЧ), на которых принимаются решения о выдаче регистрационных свидетельств, — и это то, к чему они стремятся.

«Мы очень хотим стать частью КЛПЧ», — говорит Дэвид Хэрри, защитник прав ВИЧ-инфицированных пациентов и сопредседатель Рабочей группы пациентов и потребителей. «В других комитетах пациенты играют более значимую роль, — соглашается Хильдун Сундсет. — Но участия в работе КЛПЧ мы добиваемся уже в течение долгого времени».

Как отмечает Натали Бэр, представители пациентов уже вносят некоторый вклад в деятельность КЛПЧ, участвуя в

заседаниях научно-консультативных групп, организованных Комитетом (см. рисунок), и ЕАЛС открыто для обсуждения новых предложений.

Сейчас реализуется пилотный проект, в ходе которого пациенты принимают участие в деятельности КЛПЧ в качестве экспертов по оценке соотношения пользы и риска; кроме того, изучаются и другие формы их возможного сотрудничества с Комитетом. Дэвид Хэрри полагает, что экспериментальный период продлится еще год, после чего будет проведен анализ результатов, который и определит направление дальнейшего движения.

Издержки участия

Для того чтобы вклад пациентов и их представителей в процесс принятия решений в ЕАЛС стал действительно весомым, недостаточно просто получить официальный доступ в эту организацию. Существует также проблема финансовой поддержки представителей пациентов, которые делятся своими знаниями и опытом, и эта проблема становится все более актуальной по мере расширения их участия.

«В большинстве случаев пациенты действуют в качестве волонтеров и не получают за это деньги», — говорит Дэвид Хэрри. В связи с этим возникают проблемы: если представитель пациентов является, например, членом такого активно работающего комитета, как Комитет фармаконадзора и оценки риска, то, по расчетам Хэрри, для того чтобы быть в курсе событий, он должен быть занят там от шести до восьми дней в месяц.

В настоящее время представителям пациентов компенсируют расходы на транспорт и питание, но не оплачивают затраченное время. По словам Хэрри, участвующего в деятельности ЕАЛС с момента создания Рабочей группы пациентов и потребителей, сложно ожидать от людей безвозмездного сотрудничества, однако приемлемое решение вопроса еще не найдено.

«Мы полностью осознаем суть проблемы, высоко оцениваем волонтерскую деятельность пациентов и полагаемся на них», — говорит представитель ЕАЛС Натали Бэр. По ее словам, ЕАЛС постоянно находится в поиске возможностей в дальнейшем оплачивать работу пред-

Представительство пациентов в Комитете по лекарственным средствам для человека

КЛСЧ в случае необходимости организует научные консультативные группы для помощи в оценке лекарственных препаратов или методов лечения.

Эти группы состоят из европейских экспертов и представителей пациентских организаций. В последние годы почти в каждом заседании научных консультативных групп принимает участие по крайней мере один представитель пациентов.

В настоящее время действует восемь научных консультативных групп, охватывающих такие области, как онкология, создание вакцин, неврология, сердечно-сосудистые заболевания. Они созываются по разным причинам, включая спорные моменты или вопросы, требующие сложной технической экспертизы, а также вопросы, затрагивающие глобальные интересы общественного здравоохранения.

Приводим типичные вопросы в области онкологии, требующие обсуждения в научных консультативных группах:

- Является ли соотношение риска-польза отрицательным или балансирует на грани положительного?
- Насколько эффект терапии является клинически значимым?
- Каково клиническое значение рисков?
- Есть ли необходимость в дальнейших исследованиях?
- Клинические руководства.

С точки зрения представителей ЕАЛС, участие пациентов в работе этих групп принесло свои плоды. В дискуссиях прозвучало мнение пациентов о лекарственных препаратах, а также о приемлемых уровнях риска, связанных с их приемом. В обзоре за 2011 год представители пациентских организаций отметили, что их участие в дискуссиях было полноценным и их мнение было учтено.

В сентябре 2014 года ЕАЛС начало пилотный проект по привлечению пациентов к работе КЛСЧ для оценки пользы и риска исследуемых

препаратов. Этот проект знаменует собой следующий шаг во взаимодействии с пациентами: их мнение будет учитываться на всех этапах оценки нового препарата.

Первым препаратом, включенным в этот проект, был Scenesse, предназначенный для лечения эритропоэтической протопорфирии, редкого генетического заболевания крови, вызывающего непереносимость света. Во время процедуры одобрения препарата два пациента рассказали о своем опыте его использования и ответили на вопросы КЛСЧ. Предоставленная ими информация явилась частью оценочной процедуры препарата.

Пока таких случаев всего три, но, как отмечается в отчете КЛСЧ, «мы только учимся работать с пациентами и постепенно приобретаем опыт». Для завершения проекта необходимо по крайней мере еще два-три случая, которые позволят провести качественный анализ.

ставителей пациентов, но конкретного решения пока нет.

Европейский институт женского здоровья также выступает за то, чтобы деятельность пациентских организаций оплачивалась. По мнению Хильдун Сундсет, эти организации работают на благо всего общества, а недостаточность финансовой поддержки она рассматривает как проблему, доставшуюся от прошлого. Сундсет говорит, что когда ЕАЛС и Европейский парламент предложили привлекать пациентские организации для совместного решения некоторых вопросов, они не продумали финансовую сторону этого процесса, и, как результат, дополнительные средства на взаимодействие пациентских организаций с ЕАЛС не выделяются.

В некоторых других странах эта проблема решена законодательно. В США

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) выплачивает зарплату представителям пациентских организаций за время, проведенное на рабочих встречах, а также компенсирует другие расходы. Большинство членов консультативных комитетов FDA считаются «государственными служащими специального назначения». ЕАЛС не может оплачивать деятельность пациентов, поскольку, по словам Натали Бэр, пока для этого нет юридических оснований.

Для решения вопроса требуются изменения в законодательстве Европейского союза. Хильдун Сундсет отмечает, что данный процесс может занять по крайней мере пять лет, но, по ее мнению, это вполне реально.

Недостаток финансирования затрагивает не только отдельных представите-

лей пациентов, которые тратят свое время на посещение заседаний и работу в комитетах, но и пациентские организации, которые сотрудничают или намерены сотрудничать с ЕАЛС. «Если вы хотите полной прозрачности и независимости этих организаций от фармацевтических компаний, необходимо оказывать им финансовую поддержку», — считает Сундсет.

В настоящее время существуют определенные критерии, по которым организации пациентов и потребителей отбираются для сотрудничества с ЕАЛС. Эти критерии, как указано в последнем отчете Агентства, включают в себя ограничение сумм финансирования, которые организации имеют право получать от одной фармацевтической компании, публикацию их ежегодных финансовых отчетов и соблюдение кодекса правил,

регулирующих их отношения с фармацевтической индустрией.

Отсутствие финансирования со стороны ЕАЛС осложняет соответствие этим критериям, в особенности это касается небольших, недавно существующих организаций, таких как Европейская сеть больных меланомой. Беттина Рилл, три года назад основавшая эту организацию, отмечает, что в идеале финансирование должно быть равномерно распределено между регулирующими органами, фармацевтическими компаниями и органами, отвечающими за оценку медицинских технологий. Но это невозможно, поскольку ЕАЛС не участвует в этом процессе.

С тех пор как Рилл создала новую организацию, она сама не может участвовать в деятельности ЕАЛС из-за того, что эта организация получает финансирование от фармацевтических компаний. Она говорит, что все пациентские организации сталкиваются с аналогичными проблемами, поскольку финансово зависят от фарминдустрии. Практически невозможно найти другой источник денежных средств, особенно для некоммерческих организаций.

Дэвид Хэрри, сопредседатель Рабочей группы пациентов и потребителей, говорит, что все эти проблемы являются темой непрекращающейся дискуссии, которая, как ему кажется, зашла в тупик. Он отмечает, что в соответствии с правилами ЕАЛС, регулирующими взаимодействие между представителями пациентов и фармацевтическими компаниями, люди, которые работают в комитетах ЕАЛС, вынуждены ограничить свою деятельность по защите прав пациентов, осуществляемую вне Агентства.

В качестве примера он приводит свою личную деятельность: «В Швейцарии я работаю над некоторыми вопросами, которыми в нашей стране никто больше не занимается. Поэтому для меня важно совмещать работу в Агентстве с собственной профессиональной деятельностью».

Однако при существующих критериях Хэрри не может участвовать в консуль-



Совещание рабочих групп пациентов и потребителей. Деятельность пациентских организаций расширяется – но остается проблема финансовой поддержки их представителей.

тивных совещаниях с фармацевтическими компаниями в своей стране, а это означает, что упускается возможность донести интересы пациентов до представителей фарминдустрии.

На европейском уровне это может не иметь существенного значения, поскольку есть представители пациентских организаций, на которых эти ограничения не распространяются, но для отдельно взятой страны это может стать серьезной проблемой из-за того, что у нее недостаточно представителей в европейских организациях.

Дэвид Хэрри считает, что Европейская комиссия должна либо начать финансирование пациентских организаций, либо пересмотреть критерии, позволяющие им работать в ЕАЛС. «Если информация открыта и деятельность организаций прозрачна, я не вижу смысла ограничивать их деятельность в ЕАЛС», – говорит Хэрри.

Гибкий подход

Представитель ЕАЛС Натали Бэр говорит, что пациенты считаются экспертами, а каждый эксперт, приходящий на работу в ЕАЛС, должен официально заявить о конфликте интересов, которые будут рассмотрены, прежде чем он нач-

нет свою работу в организации. Она подчеркивает, что ЕАЛС всегда проявляет гибкость: «Все зависит от того, чем вы хотите заниматься и какого рода взаимодействия [с компаниями] вас интересуют».

Для редких заболеваний, в сфере которых пациентские организации представлены очень ограниченно, существует дополнительный вариант, который называется «эксперт-свидетель». Этот статус позволяет представителям пациентских организаций, которые взаимодействуют с фармацевтическими компаниями, лично участвовать в дискуссиях и высказывать свое мнение, правда, с некоторыми ограничениями.

Даже если пациенты прекращают свое участие из-за конфликта интересов или их организации признаются неправомочными, для них все же сохраняется возможность сотрудничества с ЕАЛС и участия в некоторых проектах. Один из таких примеров – пилотный проект по изучению соотношения риска и пользы, осуществляемый Европейской сетью больных меланомой.

«Мы установили по-настоящему конструктивное сотрудничество [с ЕАЛС] на базе этого проекта», – объясняет Беттина Рилл. Это сотрудничество на-

чалось, когда она пригласила сотрудников Агентства на конференцию по упрощенному порядку лицензирования, который представляет собой новый подход к оценке результатов клинических исследований препаратов, предназначенных для лечения онкологических заболеваний, таких как меланома IV стадии.

Интерес самой Беттины к такому поэтапному порядку лицензирования возник, после того как ее муж, которому был поставлен диагноз меланомы (впоследствии он скончался), принял участие в нескольких рандомизированных исследованиях. Рилл считает, что в этих исследованиях были нарушены этические принципы, заложенные в Хельсинкской декларации: поскольку результаты в одной группе были лучше, чем в другой, высокую эффективность экспериментального лечения можно было считать доказанной уже на I стадии клинических исследований. «Нужно прежде всего руководствоваться интересами пациента — иной подход просто неприемлем», — считает Беттина.

Беттина Рилл организовала первую конференцию, посвященную дизайну клинических исследований, в 2014 году (<http://tinyurl.com/trials-we-want>). С тех пор, считает она, Сеть больных меланомой и ЕАЛС достигли отличного взаимопонимания.

Взаимодействие Сети и ЕАЛС привело к организации пилотного проекта с участием больных меланомой IV стадии, медицинских работников и представителей пациентских организаций, а также сотрудников регулирующих органов.

«Мы получили достаточно интересные предварительные результаты и, основываясь на них, планируем продолжать наш проект», — поясняет Рилл. Первоначальные данные показали, что больные гораздо охотнее соглашались на лечение, связанное с риском, чем врачи или представители пациентских организаций. Последние проявили даже большую осторожность, чем представители регулирующих органов. Это

оказало значительное влияние на позицию ЕАЛС, считает Рилл.

Эффективное участие

Франческо Пиньятти, возглавляющий в ЕАЛС подразделение онкологии, гематологии и диагностики, сам убедился в том, насколько участие пациентов может повлиять на принятие решения. Хотя он и не приводит конкретных примеров, поскольку все обсуждения носили конфиденциальный характер, по его словам, в нескольких случаях мнение пациентов действительно привело к изменению оценки соотношения пользы и риска и мер по минимизации риска.

Согласно недавнему отчету, 40–50% отзывов пациентов включаются в окончательное рекомендательное письмо ЕАЛС. Как поясняется в отчете, хотя эти цифры и впечатляют, они «не отражают реальную пользу, которую принесло мнение пациентов в каждом случае, когда оно приводило к интересным дискуссиям или совпадало с рекомендациями, предложенными разработчиками».

Согласно недавнему отчету, 40–50% отзывов пациентов включаются в окончательное рекомендательное письмо ЕАЛС

Результатом одной из таких дискуссий на заседании Рабочей группы пациентов и потребителей явилось создание сети экспертов из пациентов молодого возраста. На сессии ЕАЛС Рафал Свиржевски, член правления ЕКОБ, излечившийся от фибросаркомы, рассказал о работе, которую проводит коалиция с молодыми пациентами, в том числе с подростками, чтобы организовать в рамках ЕКОБ консультативную группу.

Сообщение вызвало большой интерес, и Рафала Свиржевски попросили помочь организовать подобную группу в рамках ЕАЛС. Сейчас он занимается созданием новой пациентской сети. «В

ЕАЛС приветствуются инновационные проекты», — говорит Свиржевски. Он благодарен этой организации, поскольку сразу три ее комитета выразили полную поддержку молодежной программе. «Для меня важно, что проект получил одобрение», — говорит он.

Представитель ЕАЛС Натали Бэр считает, что «если препарат предназначен для пациентов молодого возраста, то мы должны знать и их мнение. Хотя сейчас эта работа находится на начальном этапе, мы надеемся создать структуру, благодаря которой мы сможем общаться с пациентами-подростками».

Существует несколько проблем, требующих решения, например законодательные аспекты участия несовершеннолетних, но Бэр говорит, что они работают над этим. ЕАЛС также пытается найти оптимальный способ взаимодействия с молодыми людьми путем создания сети, позволяющей контактировать с молодежными группами в разных частях Европы. Обсуждаются различные способы сотрудничества, в том числе социальные сети, выделенное эфирное время, видео-конференции.

Рафал Свиржевски подчеркивает важность вовлечения в работу этой новой категории больных, поскольку их опыт часто игнорируется. Работая в детской организации онкологических больных в Польше, он был свидетелем многочисленных серьезных и важных разговоров между детьми, начиная уже с пятилетнего возраста.

«Они обменивались вполне профессиональной информацией о состоянии своего здоровья в коридорах больницы», — говорит Свиржевски, который считает, что молодые люди обладают потрясающими знаниями о своей болезни и лечении, но их не слышат и не слушают, и они вынуждены говорить на эту тему только между собой. Вот почему он надеется на перемены с помощью ЕАЛС.

Одна важная перемена уже грядет. Она касается того, за что Хильдун Сун-

дсет, защитник интересов больных и эксперт в области политики здравоохранения, борется уже многие годы. В мае 2016 года в Евросоюзе начнут действовать новые стандарты проведения клинических исследований (EU No 536/2014), которые обеспечат более широкое участие в них женщин.

Это гигантский шаг вперед, но Сундсет уже думает о следующем: использовании препаратов беременными жен-

щинами. Раньше она работала в ЕКОБ и часто разговаривала с беременными, которым был поставлен диагноз «рак». Она знает, насколько они были обеспокоены и подавлены, так как у них не было никакой информации о безопасности существующих методов лечения. «Это область, которая нуждается в нашем активном участии», — настаивает она. Это означает, что ее миссия в ЕАЛС еще далеко не окончена.

Что еще предстоит сделать в ЕАЛС представителям пациентских организаций? Натали Бэр говорит о необходимости получения информации о мнении пациентов на самых ранних этапах оценочного процесса. Франческо Пиньятти и Дэвид Хэрри считают, что «более широкое участие больных в работе ЕАЛС — это естественный процесс, который будет продолжаться, и нам предстоит сделать для этого еще очень многое». ■

Саймон Кромптон



Раскрывая возможности профилактики

Пересмотренная версия Европейского противоракового кодекса, опубликованная в октябре 2014 года, содержит краткие и четкие рекомендации, призванные помочь людям изменить образ жизни и в результате снизить риск развития у них рака. Однако до тех пор, пока врачи и официальные органы здравоохранения не будут более серьезно относиться к вопросам профилактики, мы будем терять миллионы жизней, которые можно было бы спасти.

Знание — сила. А знание того, как снизить риск развития рака, — это сила, спасающая жизни. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), по меньшей мере половину всех случаев онкологических заболеваний в мире можно предотвратить с помощью знаний, которыми мы обладаем сегодня. В новой редакции **Европейского Противоракового Кодекса** МАИР суммированы данные о факторах окружающей среды и образа

жизни — этиологическая роль, которых в развитии злокачественных опухолей доказана. На основании этих данных сформулированы рекомендации для населения — краткое руководство о том, как реально снизить риск развития рака.

Это четвертое, дополненное, издание Кодекса, впервые опубликованного в 1987 году. Кодекс основан на критическом анализе имеющихся научных данных, проведенном ведущими учеными и онкологами в рамках Программы Евро-

союза по здравоохранению. Двенадцать пунктов Кодекса — это простые для выполнения рекомендации, касающиеся канцерогенных факторов первой группы — тех, которые, как нам известно, вызывают рак и воздействию которых люди наиболее подвержены. Важнейшие пункты Кодекса касаются курения, питания, физической активности, потребления алкоголя и влияния солнечных лучей, а также грудного вскармливания, вакцинации и скрининга.

Примечательно, что в этот список не попал такой широко обсуждаемый в последнее время фактор, как частое употребление в пищу обработанных мясных продуктов (колбаса, ветчина, сосиски и т. д.). Известно, что МАИР относит эти продукты к канцерогенам первой группы, однако степень их влияния на заболеваемость и смертность пока не ясна.

«Кодекс адресован среднестатистическому европейскому жителю, который хочет знать, что лично он может сделать, чтобы снизить свой индивидуальный риск развития рака, — говорит Крис Уайлд, директор МАИР. — Люди находят разнообразную информацию об онкологических заболеваниях, в том числе и об их профилактике, в интернете, но мы надеемся, что на фоне этого потока информации Кодекс будет выделяться как авторитетный источник, опирающийся на серьезные доказанные научные данные».

Если люди будут следовать рекомендациям Кодекса, мы можем ожидать впечатляющего эффекта. Так, исследование, проведенное в 2011 году Максом Паркином из Вольфсоновского института профилактической медицины в Лондоне, показало, что такие факторы, как курение, неправильное питание, потребление алкоголя и излишний вес, вместе взятые в 2010 году явились причиной 34% случаев рака в Великобритании. Согласно этому же исследованию, 45% случаев онкологических заболеваний у мужчин и 40% у женщин можно предотвратить, если исключить 14 известных факторов риска.

Потенциальное положительное влияние эффективных профилактических мер как на «общественный кошелёк», так и на смертность от онкологических заболеваний подтверждено документально. В 2011 году в отчете Международного противоракового союза (UICC), посвященном экономическому эффекту профилактики и контроля онкологических заболеваний, указывалось, что применение адекватных профилактических мер, ранняя диагностика и адекватное лечение могли бы еже-

годно спасать от 2,4 до 3,7 миллионов жизней. Инвестирование 11,4 миллиардов долларов в ключевые профилактические мероприятия в странах с низким и средним уровнем дохода могло бы сэкономить около 100 миллиардов долларов, расходуемых на лечение рака.

Однако, несмотря на регулярные призывы МАИР сделать профилактику од-

«Снизив число вновь диагностированных случаев рака, мы сможем создать жизнеспособную и более эффективную онкологическую службу».

ним из приоритетных направлений, на национальном уровне она все еще не получает достаточного внимания и необходимых средств. Подробный анализ структуры финансирования в сфере онкологии, сделанный Ричардом Салливаном из научного центра King's Health Partners в Лондоне, свидетельствует, что в странах Европы, США и Канаде на исследование в области профилактики направляется только 2–9% выделяемых средств, в то время как на изучение механизмов канцерогенеза — 25–45%, а на исследование в области лечения — 20–25%.

Единственная серьезная возможность

По мнению Ричарда Салливана, профилактика остается единственной серьезной возможностью, которая позволит контролировать долговременные социально-экономические последствия онкологических заболеваний, но эффективные шаги в этом направлении тормозятся несколькими факторами: недостатком финансирования, недостатком совместных международных проектов и недостатком понимания человеческого поведения, которое лежит в основе профилактической науки.

«Очевидно, что исследования в области профилактики рака сейчас финансируются недостаточно, — считает и Крис Уайлд. — И это создает определенные проблемы, поскольку только интегрированный подход позволит нам прово-

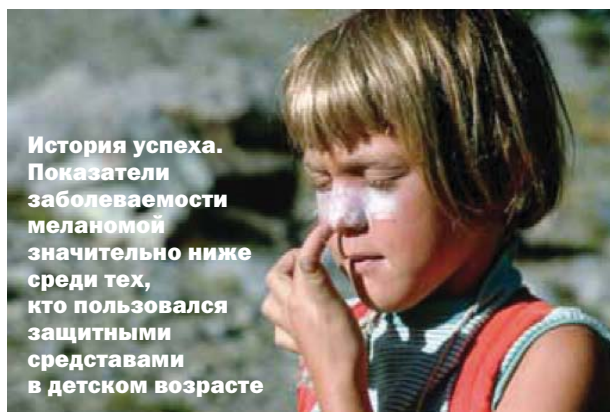
дить эффективный контроль над онкологическими заболеваниями, создавая необходимый баланс между поиском новых видов персонализированного лечения и усилиями по профилактике и ранней диагностике.

Затраты все растут, поскольку сложные современные виды лечения очень дороги. Если бы нам удалось снизить число

заболевших раком, мы могли бы себе позволить тратить больше на лечение каждого отдельного больного — это же простая арифметика. Снизив число вновь диагностированных случаев рака, мы сможем создать жизнеспособную и более эффективную онкологическую службу».

В прошлом году в *European Journal of Cancer* была опубликована статья, наглядно продемонстрировавшая, насколько неэффективным может быть вложение крупных средств в новые виды лекарственной терапии. Бельгийский эпидемиолог Филипп Отье проанализировал данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о смертности от рака в различных возрастных группах, чтобы сделать прогноз заболеваемости злокачественной меланомой кожи. Он показал, что, вне зависимости от того, как будут развиваться программы скрининга и лечения этого заболевания в ближайшие десятилетия, смерть от меланомы кожи среди светлого населения будет все более редким событием. Он предположил, что меланома будет встречаться в основном в старшей возрастной группе и, вероятно, совсем исчезнет после 2040 года.

В чем причина? Еще в 70-е годы прошлого века стало известно о канцерогенном воздействии ультрафиолетовых лучей, и родители стали защищать детей от солнца, уменьшая, таким образом, риск развития у них меланомы во взрослом возрасте. Ранее не было известно о



История успеха. Показатели заболеваемости меланомой значительно ниже среди тех, кто пользовался защитными средствами в детском возрасте

том, что защита от солнца в детстве может иметь длительный профилактический эффект.

Анализ Филиппа Отье, однако, идет вразрез с другими данными, указывающими на рост заболеваемости меланомой кожи. Эти данные стимулируют разработку новых видов терапии. Названия иммунотерапевтических препаратов, таких как ипелимумаб и пембролизумаб, и ингибиторов BRAF, таких как вемурафениб и дабрафениб, постоянно мелькают в заголовках статей; эти препараты широко обсуждаются на онкологических форумах на протяжении уже многих лет. Однако разработка этих препаратов является чрезвычайно дорогостоящей, и анализ соотношения затрат и пользы привел к закономерным вопросам: а стоит ли это таких денег? Курс ипелимумаба, например, стоит 150 000 долларов, а медиана выживаемости без прогрессирования при этом составляет чуть меньше трех месяцев.

Работа Филиппа Отье подтверждает то, о чем давно говорят: если рассматривать ситуацию в перспективе, профилактика приносит огромную пользу.

Об этом же говорит и известное исследование эпидемиологов Ричарда Долла и Ричарда Пето, которые представили убедительные доказательства снижения смертности при отказе от курения. В 2004 году они продемонстрировали, что мужчины-курильщики, родившиеся в период с 1910 по 1930 год, теряли в среднем десять лет жизни, но отказ

от курения в возрасте 40 лет возвращал им девять лет жизни, а отказ от этой привычки в возрасте 30 лет — все десять.

На практике опыт здравоохранения Финляндии наглядно продемонстрировал эффективность использования популяционных профилактических мер. В 70-е годы XX века Финляндия была одним из ми-

ровых лидеров по сердечно-сосудистым заболеваниям, и Северная Карелия стала в своем роде «испытательным полигоном» для широкого внедрения нового подхода — активного поощрения здорового образа жизни: отказа от курения, употребления здоровой пищи, повышения физической активности.

Соревнования между округами по таким показателям, как максимальное число жителей, бросивших курить, или самое большое число предприятий здорового питания, были дополнены изменениями в национальном законодательстве — запретом на рекламу сигарет, льготами для фермеров, выращивающих овощи, фрукты и производящих продукты с низким содержанием жиров. В результате с 1972 по 1997 год в Северной Карелии число мужчин в возрасте до 65 лет, умерших от заболеваний сердечно-сосудистой системы, снизилось на 73%, а умерших от рака легкого — почти на 70%.

«Информационные инициативы важны, только если они связаны с действиями первичного звена здравоохранения в этой области».

Почему же эти инициативы не внедряются в более широком масштабе? По мнению Криса Уайлда, проблема частично заключается в том, что в сознании людей понятие «лечение онкологического заболевания» имеет сильную эмоциональную составляющую, которой нет у термина «профилактика», — и это

оказывает определенное влияние на деятельность благотворительных организаций, различных фондов и даже государственных органов. Впрочем, никто не предлагает отказываться от приоритета лечения.

«Лечение, безусловно, является важным, — говорит Пекка Пуска, генеральный директор Национального института здоровья и благосостояния Финляндии, возглавлявший проект в Северной Карелии с 1972 по 1977 год, — однако затраты на него становятся тяжелым бременем даже для бюджета экономически развитых стран. Лечение устраняет последствия, а не причину. Основываясь на том, что мы сегодня знаем о раке, можно сказать, что эта болезнь в значительной степени предотвратима, и нет сомнения в том, что профилактика является наиболее эффективным способом контроля эпидемии рака».

Инвестирование в изменение образа жизни

Доктор Пуска, который в 2001–2003 годах был директором Программы ВОЗ по пропаганде здорового образа жизни, полагает, что для того, чтобы эффективная профилактика рака стала реальностью, необходимо предпринимать шаги на двух уровнях. Во-первых, в противовес разнообразным и противоречивым сообщениям в СМИ, необходимо предоставить людям доступную и достоверную информацию о том, что они могут предпринять для профилактики рака. Пека

Пуска был членом научной комиссии, которая готовила для Кодекса доказательную базу.

Второй уровень, как считает доктор Пуска, более сложный. Наши знания о факторах риска необходимо воплотить в конкретные изменения поведения и образа жизни. «Сама по себе информация

не поможет, — говорит он. — Она имеет смысл только в сочетании с определенными действиями, например с оценкой индивидуальных факторов риска и консультированием людей по вопросам профилактики. И это дело не только врачей, но и представителей других профессий.

Выбор здорового образа жизни должен быть легким и иметь активную общественную поддержку. Если все вокруг курят или едят нездоровую пищу, то это создает пример для подражания, вот почему нужны изменения на всех уровнях — дома, на работе, в обществе. Нужны изменения государственной политики в отношении алкоголя, табака и так далее».

Что если бы международные финансовые приоритеты в онкологии изменились и больше средств выделялось на профилактику? Куда их следовало бы направить, чтобы эффект был максимальным? Безусловно, некоторую часть средств необходимо потратить на исследования, считает доктор Пуска.

«Существуют некоторые виды опухолей, о причинах которых известно очень мало и которые требуют изучения. Кроме того, необходимы исследования, позволяющие оценить эффективность тех или иных мер профилактики. Но даже если вы изучите весь комплекс профилактических мер, включая пропаганду здорового образа жизни, и законодательство в этой области, вы вряд ли когда-нибудь получите четкие доказательства его эффективности. Потенциальный эффект огромен, но доказать его трудно. Нужны теоретические исследования, но помимо этого мы должны руководствоваться практикой».

Уже существует достаточно мощная доказательная база для понимания того, чтобы знать, в каком направлении двигаться, считает Роберт Уэст, профессор психологии здоровья в Университетском колледже Лондона и один из ведущих специалистов, занимающихся изучением поведения курильщиков.

Исследования, недавно проведенные профессором Уэстом и его коллегами,

показали, что, по мнению населения, около 10–15% средств, выделяемых на борьбу с раком, должны тратиться на профилактику, в то время как реальная цифра в Великобритании составляет 1–3%. Если бы на профилактику действительно выделялось 10–15% средств, снижение заболеваемости злокачественными опухолями было бы беспрецедентным, полагает Роберт Уэст.

«Основываясь на своих расчетах, я мог бы сказать, что заболеваемость сократится по меньшей мере вдвое, — говорит ученый. — Если принять во внимание, что примерно 40% смертей от рака обусловлены поведением и привычками человека, это становится очевидным. Некоторые меры, например отказ от курения и скрининг рака толстой кишки, могут позволить получить быстрый результат».

У профессора Уэста есть четкий план относительно расходования дополнительных денежных средств, состоящий из четырех пунктов.

Во-первых, это инвестирование в исследования в области профилактики — «интеграционная программа профилактических мер и их оценки в виде «спирали эффективности»».

Во-вторых, финансовая поддержка правительственных мер по регулированию цен и продаж табака и других продуктов, связанных с риском развития рака. «Некоторые страны нуждаются в дополнительном финансировании, которое поможет им совершенствовать законодательство в этой области или осуществлять меры, направленные на снижение распространенности курения. К сожалению, все это требует средств, поскольку не у всех стран достаточно опыта в разработке подобных законов; кроме того, им приходится бороться с та-



бачной индустрией, в которой сосредоточены огромные финансовые ресурсы и которая пытается воспрепятствовать принятию подобных законов».

В-третьих, финансирование кампаний, направленных на рекламу полезных продуктов и здорового образа жизни, средств, помогающих бросить курить, а также скрининговых программ. «Это похоже на ситуацию с кока-колой: если вы прекратите ее рекламировать, люди перестанут ее пить».

И наконец, оказание поддержки людям, которые решили отказаться от курения или других вредных привычек. Это могут быть контакты через социальные сети или скайп, широкий выбор новых технологий или лекарственных средств, организация служб поддержки. Существует множество доказательств того, что это работает.

МАИР также согласно с тем, что Европейский противораковый кодекс — это только часть сложной картины. «Он должен сочетаться, в частности, с законодательством, касающимся загрязнения окружающей среды, на которое не могут повлиять отдельные граждане, — говорит Крис Уайлд. — Налоги на сигареты и законы в отношении табака продемонстрировали, насколько важна правильная государственная политика в борьбе с курением».

Но если война против рака переместится в область профилактики, она должна стать чем-то большим, чем лоббирование соответствующих законов и поиск спонсоров. Врачи-онкологи также должны сыграть определенную роль — роль, о которой они сегодня часто забывают, поскольку сосредоточены на спасении жизни больных «здесь и сейчас».

Роль медицинского сообщества

«Онкологическое сообщество могло бы сделать гораздо больше, чтобы обеспечить синергию двух областей — профилактики и лечения, переводя результаты научных открытий, скажем, какой-либо онкогенной мутации, в область как таргетной терапии, так и понимания причин этой мутации, которое откроет возможности для профилактики», — говорит Крис Уайлд. Крупные онкологические центры, которые занимаются, в том числе и профилактикой рака, подходят для реализации такого интеграционного подхода. На таких центрах лежит особая ответственность — они должны стать лидерами этого направления. «В онкологических центрах работают признанные специалисты, и мне бы хотелось, чтобы они использовали свои возможности для того, чтобы сделать профилактику важной частью борьбы против рака», — добавляет Крис Уайлд.

Европейский противораковый кодекс

В Европейском противораковом кодексе содержатся двенадцать рекоменда-

ций, соблюдая которые, отдельный человек может снизить риск развития у него рака. Параллельная поддержка программы индивидуальных профилактических мер государственными структурами и правительствами стран может способствовать снижению заболеваемости раком в регионе.

1. Не курите. Не употребляйте никаких видов табачной продукции.
2. Сделайте свой дом свободным от табачного дыма. Содействуйте мерам по созданию бездымной среды на своем рабочем месте.
3. Примите меры для поддержания здоровой массы тела.
4. Будьте физически активными в повседневной жизни. Ограничьте количество времени, которое вы проводите в сидячем положении.
5. Соблюдайте здоровый рацион питания:
 - употребляйте в пищу большое количество цельных злаков, зернобобовых, овощей и фруктов;
 - ограничьте употребление в пищу высококалорийных продуктов (с высоким содержанием сахара или жира) и избегайте употребления подслащенных напитков;
 - избегайте употребления в пищу обработанных мясных продуктов (колбасы, ветчины, сосисок и т. д.) и продуктов с высоким содержанием соли.
6. Если вы употребляете какие-либо виды алкогольных напитков, ограничьте их потребление. Полный от-

каз от употребления алкоголя может предотвратить развитие рака.

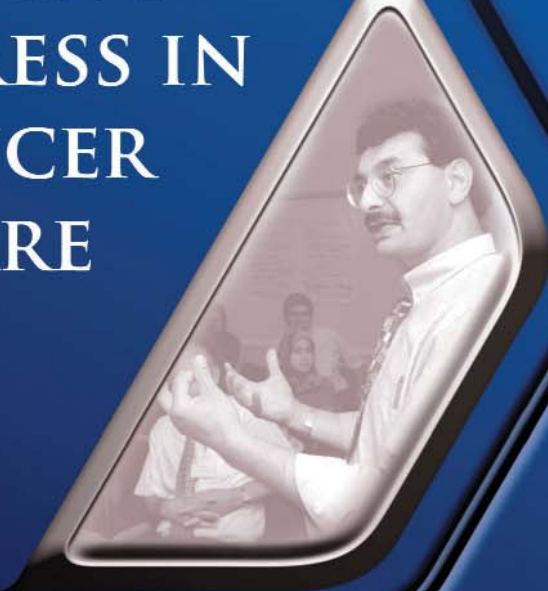
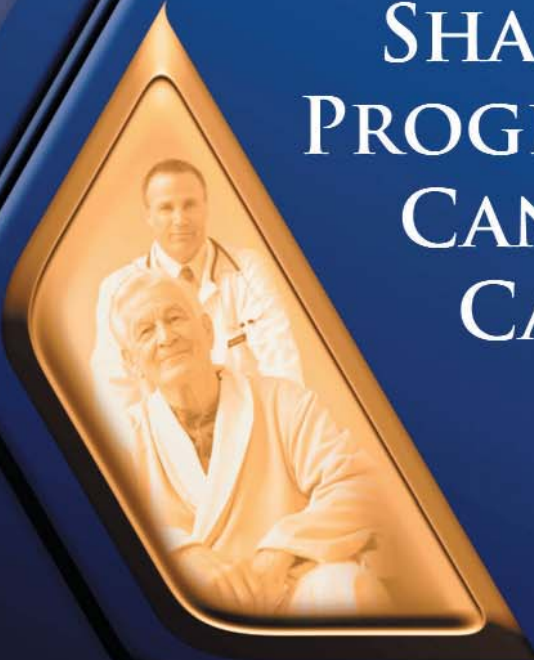
7. Избегайте чрезмерного воздействия солнечных лучей, особенно на детей. Используйте средства защиты от солнечных лучей. Не пользуйтесь соляриями.
8. На рабочем месте защищайте себя от воздействия вызывающих рак веществ, следуя правилам по охране и гигиене труда.
9. Выясните, не подвергаетесь ли вы воздействию радиации вследствие высокого уровня природного облучения радоном в жилом помещении. Примите меры по снижению высокого уровня радона.

Для женщин:

10. Если у вас есть такая возможность, кормите своего ребенка грудью. Грудное вскармливание снижает риск развития рака у матери. Ограничьте использование гормональной заместительной терапии, которая повышает риск развития некоторых видов рака.
11. Позаботьтесь о том, чтобы ваши дети прошли вакцинацию против:
 - гепатита В (для новорожденных);
 - вируса папилломы человека (для девочек).
12. Воспользуйтесь услугами организованных программ скрининга на:
 - рак толстой кишки (мужчины и женщины),
 - рак молочной железы (женщины),
 - рак шейки матки (женщины). ■



SHARING PROGRESS IN CANCER CARE



PLATINUM SPONSOR:



Sharing Progress in Cancer Care (SPCC) is a pioneering partnership between ESO and some of the world's leading pharmaceutical companies. Unrestricted grants from SPCC partners support a spectrum of innovative projects implemented by ESO such as *CancerWorld* magazine and the Masterclass in Clinical Oncology. The SPCC partners confirmed as of January 2016 are acknowledged on this page.

GOLD SPONSORS:



SILVER SPONSORS:



ESTRO SCHOOL OF RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY

WWW.ESTRO.ORG

2016



ESTRO
School

POSTGRADUATE COURSES IN EUROPE

BASIC CLINICAL RADIOBIOLOGY

27 February - 2 March 2016 | Budapest, Hungary

DOSE MODELLING AND VERIFICATION FOR EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY

6 - 10 March 2016 | Utrecht, The Netherlands

MODERN BRACHYTHERAPY TECHNIQUES

13 - 16 March 2016 | Florence, Italy

PARTICLE THERAPY

14 - 18 March 2016 | Krakow, Poland

IMRT AND OTHER CONFORMAL TECHNIQUES IN PRACTICE

3 - 7 April 2016 | London, UK

TARGET VOLUME DETERMINATION - FROM IMAGING TO MARGINS

10 - 13 April 2016 | Barcelona, Spain

ESTRO 35 PRE-MEETING COURSES

29 April 2016 | Turin, Italy

ESNM/ESTRO COURSE ON MOLECULAR IMAGING AND RADIATION ONCOLOGY

19 - 22 May 2016 | Lisbon, Portugal

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF PROSTATE CANCER

22 - 26 May 2016 | Istanbul, Turkey

LOWER GI: TECHNICAL AND CLINICAL CHALLENGES FOR RADIATION ONCOLOGISTS

25 - 27 May 2016 | Brussels, Belgium

UPPER GI: TECHNICAL AND CLINICAL CHALLENGES FOR RADIATION ONCOLOGISTS

28 - 31 May 2016 | Brussels, Belgium

ADVANCED BRACHYTHERAPY PHYSICS

29 May - 1 June 2016 | Vienna, Austria

BRACHYTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

5 - 7 June 2016 | Brussels, Belgium

CLINICAL PRACTICE AND IMPLEMENTATION OF IMAGE-GUIDED STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY

5 - 9 June 2016 | Athens, Greece

EVIDENCE BASED RADIATION ONCOLOGY

*How to evaluate the scientific evidence and
apply it to daily practice*

12 - 17 June 2016 | Porto, Portugal

ADVANCED SKILLS IN MODERN RADIOTHERAPY

19 - 23 June 2016 | Dublin, Ireland

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF HEAD AND NECK ONCOLOGY

26 - 29 June 2016 | Florence, Italy

HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES *In collaboration with ILROG*

1 - 3 September 2016 | Vienna, Austria

PALLIATIVE CARE AND RADIOTHERAPY

*A course on prognosis, symptom control,
re-irradiation, oligometastases*

8 - 10 September 2016 | Brussels, Belgium

PHYSICS FOR MODERN RADIOTHERAPY

A joint course for clinicians and physicists

11 - 15 September 2016 | Athens, Greece

BASIC TREATMENT PLANNING

9 - 13 September 2016 | Cambridge, UK

ADVANCED TREATMENT PLANNING

14 - 18 September 2016 | Cambridge, UK

IMAGING FOR PHYSICISTS

18 - 22 September 2016 | Florence, Italy

COMPREHENSIVE QUALITY MANAGEMENT IN RADIOTHERAPY - RISK MANAGEMENT AND PATIENT SAFETY

1 - 4 October 2016 | Avignon, France

BIOLOGICAL BASIS OF PERSONALISED RADIATION ONCOLOGY

17 - 20 October 2016 | Montpellier, France

IMAGE-GUIDED AND ADAPTIVE RADIOTHERAPY IN CLINICAL PRACTICE

23 - 27 October 2016 | Madrid, Spain

BEST PRACTICE IN RADIATION ONCOLOGY - A WORKSHOP TO TRAIN RTT TRAINERS

*In collaboration with the IAEA
Part I - Train the RTT (Radiation Therapists)
trainers*

24 - 28 October 2016 | Vienna, Austria

ESOR/ESTRO MULTIDISCIPLINARY APPROACH OF CANCER IMAGING

10 - 12 November 2016 | Amsterdam, The Netherlands

ACCELERATED PARTIAL BREAST IRRADIATION

13 - 16 November 2016 | Paris, France

4TH ESO-ESTRO MASTERCLASS IN RADIATION ONCOLOGY

19 - 23 November 2016 | Prague, Czech Republic

POSTGRADUATE COURSES OUTSIDE EUROPE

IMAGE-GUIDED CERVIX CANCER RADIOTHERAPY - WITH A SPECIAL FOCUS ON ADAPTIVE BRACHYTHERAPY

4 - 6 April 2016 | Toronto, Canada

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF BREAST CANCER

20 - 22 May 2016 | Tokyo, Japan

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF LUNG CANCER

26 - 28 June 2016 | Moscow, Russia

BASIC CLINICAL RADIOBIOLOGY

6 - 10 July 2016 | Chengdu, China

EVIDENCE BASED RADIATION ONCOLOGY

*How to evaluate the scientific evidence and
apply it to daily practice*

20 - 25 November 2016 | Sydney, Australia

PAEDIATRIC RADIATION ONCOLOGY

3 - 5 December 2016 | Bangkok, Thailand

ADVANCED TECHNOLOGIES

6 - 10 December 2016 | Pune, India

UNDERGRADUATE COURSES

MEDICAL SCIENCE SUMMER SCHOOL ONCOLOGY FOR MEDICAL STUDENTS

4 - 15 July 2016 | Groningen, The Netherlands

ESO-ESSO-ESTRO MULTIDISCIPLINARY COURSE IN ONCOLOGY FOR MEDICAL STUDENTS

29 August - 9 September 2016 | Poznan, Poland

- MULTIMODAL CANCER TREATMENT
- RADIOTHERAPY TREATMENT PLANNING AND DELIVERY
- BIOLOGY
- IMAGING
- BEST PRACTICE



Как умирают врачи

Это шокирующе откровенное сообщение, которое появилось в блоге Кена Маррея, в прошлом семейного врача из Лос-Анджелеса, а ныне пенсионера, помогло начать дискуссию на тему: почему врачи обычно назначают больным, находящимся в очень тяжелом состоянии, лечение, от которого сами категорически отказываются?

Несколько лет назад Чарли, известный врач-ортопед и мой наставник, обнаружил у себя уплотнение в области желудка. Доктор, к которому обратился Чарли, осмотрел его и поставил диагноз «рак поджелудочной железы». Этот доктор, по специальности хирург, один из лучших в стране, был автором нового метода лечения именно этого вида опухолей — метода, который мог утроить вероятность пятилетней выживаемости больных (с 5% до 15%), правда, за счет снижения качества жизни.

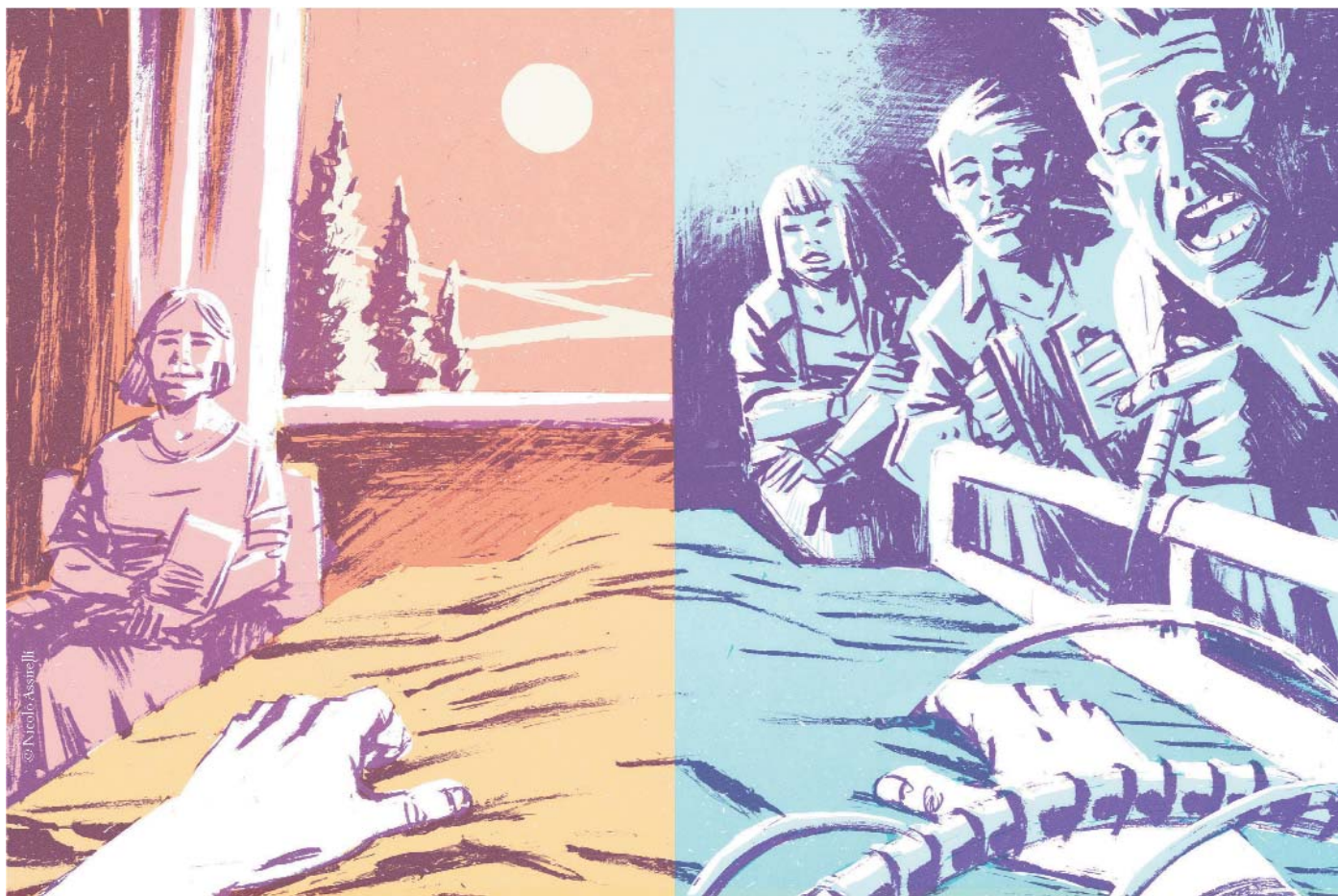
Однако Чарли не проявил к этому никакого интереса. Буквально на следующий же день, вернувшись домой, он завершил свою врачебную деятельность и больше никогда не появлялся в больнице. Чарли предпочел провести остаток жизни с семьей, и, насколько это было возможно, получать удовольствие от каждого прожитого дня. Спустя несколько месяцев он умер у себя дома. Чарли отказался и от химиотерапии, и от радиотерапии, и от хирургического лечения, так что его страховой компании не пришлось нести серьезные расходы.

Хотя это и не слишком обсуждаемая тема, но врачи тоже умирают. Однако они умирают не так, как все остальные. Можно лишь удивляться — не тому, как врачи активно лечатся по сравнению с большинством остальных американцев, а тому, насколько они, наоборот, стараются избегать какого-либо

лечения. Врачи всю жизнь проводят в борьбе со смертью своих пациентов, но остаются совершенно спокойными перед лицом собственной смерти. Они точно знают, что должно произойти, они знают, какой выбор у них есть, они имеют доступ фактически к любому лечению. Но они уходят тихо.

Разумеется, врачи не хотят умирать, они хотят жить. Но они слишком хорошо знают все о современной медицине и ее, к сожалению, небезграничных возможностях. Они слишком много знают о смерти и знают, чего люди боятся больше всего: умереть в мучениях, умереть в одиночестве. Они обсуждали это со своими близкими. Они хотят быть уверенны, что, когда придет время, никто не будет предпринимать никаких героических усилий по их спасению и что в свои последние мгновения на земле они не услышат хруста ломающихся ребер во время непрямого массажа сердца (это то, что обычно происходит, если сердечно-легочная реанимация — СЛР — проводится правильно).

Почти всем врачам приходилось сталкиваться с тем, что обычно именуется «бесполезным лечением». Это случается, когда врачи используют самые современные технологии для лечения безнадежно больных в самом конце их жизни. Пациента оперируют; он лежит, утыканный трубками, присоединенный к аппаратам, напичканный лекарствами.



Все это происходит в отделении интенсивной терапии, на это тратятся тысячи долларов в день. И это приносит только страдания, которых мы не пожелали бы и врагу. Я не могу сосчитать, сколько раз я слышал, как мои коллеги-врачи говорили мне, лишь в слегка различающихся выражениях: «Обещай, что, если я окажусь в таком положении, ты меня усыпишь». И они действительно так думают. Некоторые из них носят медальоны с надписью «NO CODE», чтобы предупредить других врачей о своем отказе от реанимационных мероприятий. Я даже видел такие татуировки.

Назначать лечение, которое причиняет людям страдание, мучительно. Врачей учат собирать информацию, не проявляя никаких собственных чувств, но в частных беседах с коллегами они дают выход эмоциям: «Неужели кто-то может хотеть, чтобы это делали с его близкими?» Я подозреваю, что это одна из причин, по которой врачи чаще злоупотребляют алкоголем и чаще страдают от депрессии, чем представители других профессий. Я также знаю, что это одна из причин, которая заставила меня отказаться от работы в больнице в последние десять лет моей практики. Как же получилось, что врачи назначают другим лечение, которое ни за что не хотели бы испытать на

себе? Простой, а может быть, и не такой простой ответ звучит так: пациенты, врачи, система.

Это приносит только страдания, которых мы не пожелали бы и врагу

Чтобы оценить, какую роль играют пациенты, представьте себе ситуацию: человек потерял сознание, и его доставили в реанимацию. Как это часто бывает, никто не предвидел такую ситуацию, и шокированные и испуганные родственники оказываются перед сложным выбором. Они охвачены горем, и поэтому, когда врач спрашивает, хотят ли они, чтобы «было сделано всё возможное», они соглашаются. И начинается кошмар. Иногда родственники действительно имеют в виду «сделайте все возможное», но в большинстве случаев они хотят, чтобы было «сделано все, что целесообразно». Проблема в том, что близкие пациента зачастую не знают, что именно целесообразно в данном случае, и, в горе и замешательстве, вряд ли будут задавать вопросы и вряд ли услышат, что им говорят. Со своей стороны, врачи, которым сказали: «Сделайте все возможное», — будут делать все, целесообразно это или нет.

Когда врач спрашивает родных, хотят ли они, чтобы «было сделано все возможное», те соглашаются. И начинается кошмар

Описанный сценарий встречается достаточно часто. Масла в огонь подливают нереалистичные ожидания родных пациента. Многие думают, что сердечно-легочная реанимация — надежное средство спасения жизни, хотя на самом деле ее результаты часто весьма плачевны. У меня были сотни пациентов, которых доставили в отделение неотложной помощи после СЛР. И только один, здоровый мужчина, у которого не было проблем с сердцем (для тех, кого интересуют подробности: у него был напряженный пневмоторакс), вышел из больницы на своих ногах.

Если у пациента тяжелое заболевание, или терминальная стадия болезни, или преклонный возраст, шансы на благоприятный результат СЛР ничтожно малы, а вероятность дополнительных страданий велика. Незнание и неоправданные ожидания приводят к множеству неправильных решений.

Однако ответственны за это не только пациенты. Врачи тоже вносят свой вклад. Проблема в том, что даже врачи, которые не хотят назначать бесполезное лечение, должны найти способ выполнить пожелания пациентов и их семей. Представьте себе еще раз отделение реанимации с рыдающими и бьющимися в истерике родственниками. Они не знают врача, и поэтому установление доверительных отношений в такой обстановке — очень деликатный момент. Не понимая ситуации, люди готовы приписать врачу низменные мотивы, считая, что он хочет сэкономить время, деньги или усилия, особенно если врач не советует продолжать лечение.

Некоторые врачи умеют проявлять гибкость, другие более категоричны, но и те и другие оказываются под серьезным давлением. Когда я сталкивался с ситуациями, в которых необходимо было сделать подобный выбор, я предпочитал сразу же рассказать обо всех возможностях, которые я считал целесообразными (я делал это в любой ситуации). Если пациенты или их семьи склонялись к неверному выбору, я обсуждал с ними вопрос, используя простые и доступные слова, стараясь ясно обрисовать все негативные последствия. Если они все же настаивали на лечении, которое я считал бессмысленным или вредным, я предлагал им обратиться к другому врачу или в другую больницу.

Следовало ли мне в этих ситуациях проявлять большую настойчивость? Некоторые случаи, когда я направлял больных к другим врачам, до сих пор преследуют меня. Об одной из пациенток — адвокатке и члене семьи известного политика — я вспоминаю с особенной болью. У нее была тяжелая форма ди-

абета, нарушение кровообращения, и в какой-то момент на ноге образовалась болезненная язва. Зная все риски, связанные с лечением, я как мог отговаривал ее от хирургического вмешательства. Но она обратилась в престижный медицинский центр, к другим специалистам, с которыми я не имел контакта.

Не зная все подробности ее анамнеза так же хорошо, как я, они решили провести шунтирование хронически закупоренных сосудов на обеих нижних конечностях. К сожалению, кровообращение восстановить не удалось, хирургические раны не заживали. У пациентки развилась гангрена, и пришлось ампутировать обе ноги. Через две недели она умерла в том же медицинском центре, в котором проходила лечение.

Я предпочитал сразу же рассказать обо всех возможностях, которые считал целесообразными.

В таких историях легко обвинять как врачей, так и пациентов, но часто и те, и другие просто становятся жертвами системы, которая заставляет делать выбор в пользу активного лечения. Иногда врачи советуют больным прибегнуть к платным услугам, понимая, насколько это бессмысленно, — просто чтобы получить деньги. Однако чаще они боятся вступать в конфликт с пациентами и делают все, о чем их просят, зная, что это не принесет больному пользы, но стараясь избежать неприятностей.

Даже если вы все делаете правильно, система все равно диктует свои условия. Одним из моих пациентов был мужчина, по имени Джек, 78 лет, который был болен уже много лет и перенес не менее пятнадцати хирургических операций. Он сказал мне, что никогда, ни при каких обстоятельствах не хотел бы, чтобы его снова подключали к аппарату искусственного жизнеобеспечения.

Тем не менее, когда у него случился обширный инсульт и он был без сознания доставлен в отделение неотложной помощи (при этом его жены не было рядом), врачи провели все возможные реанимационные мероприятия и в отделении интенсивной терапии подключили его к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Все худшие прогнозы Джека стали реальностью. Я прибыл в клинику, взял всю ответственность за лечение пациента на себя и, в первую очередь, поговорил с его женой. Затем я показал персоналу клиники письмо Джека, в котором говорилось о его пожелании никогда более не быть подключенным к аппарату ИВЛ. После этого я отключил все системы жизнеобеспечения и провел с Джеком последние два часа его жизни.

Несмотря на то что все его пожелания были выражены в письменном виде, Джек умер не так, как хотел. Система все-таки сыграла свою роль. Одна из медсестер, как я позже узнал,

даже доложила начальству о моем поступке как о потенциальном убийстве. Санкций, разумеется, не последовало, так как воля Джека была недвусмысленно выражена и он оставил этому документальные подтверждения.

Несмотря на то что все его пожелания были выражены в письменном виде, Джек умер не так, как хотел. Вмешалась система

И все же возможность уголовного преследования пугает врачей. Мне гораздо проще было оставить Джека подключенным к ИВЛ против его желания, чтобы на несколько недель продлить его жизнь — и продлить его страдания. Я мог бы даже заработать на этом небольшие деньги, а страховая компания могла бы оплатить клинике счет еще на полмиллиона долларов. Неудивительно, что многие врачи в таких случаях предпочитают продолжать лечение.

Однако врачи совершенно иначе ведут себя, когда дело касается лично их. По роду своей деятельности доктора постоянно наблюдают последствия «бесполезного» и «чрезмерного» лечения и знают, как найти способ лучше всего справиться с болью и мирно умереть у себя дома.

Хосписы, задача которых — дать безнадежно больным людям шанс уйти из жизни с достоинством и максимальным комфортом, не тратя физические силы и эмоции на бесполезные процедуры, помогают им прожить оставшиеся дни.

Удивительно, но люди, оказавшиеся в хосписе, часто живут дольше, чем люди с тем же заболеванием, которые предпочли интенсивное лечение. Я был поражен, недавно услышав по радио, что известный журналист Том Уикер «мирно умер дома в окружении семьи». И таких историй становится все больше.

Несколько лет назад, у моего старшего кузена по имени Торч (что означает «факел» — он родился дома при свете фанарика и поэтому получил такое имя) случился приступ, который, как оказалось, был проявлением метастазов рака лег-

кого в мозг. После проведенного консилиума мы узнали, что при интенсивном лечении, включающем от трех до пяти еженедельных визитов в клинику для прохождения курса химиотерапии, он сможет прожить еще около четырех месяцев.

В конечном итоге, Торч решил отказаться от лечения, переехал ко мне и просто принимал лекарство, предупреждающее отек мозга.

Мы провели следующие восемь месяцев, занимаясь тем, что доставляло нам обоим удовольствие: съездили в Диснейленд, проводили время дома, много беседовали, часто смотрели спортивные программы по телевизору (Торч был спортивным фанатом). Он ел то, что я готовил. Он даже прибавил немного в весе, поскольку ел свои любимые блюда, а не больничную пищу. У него не было сильных болей, и он сохранил бодрость духа до самого конца.

Однажды утром Торч не проснулся. Следующие три дня он провел в состоянии комы, а потом его не стало. Стоимость лечения за эти восемь месяцев составила двадцать долларов — цена препарата, который он принимал.

Торч не был врачом, но он хотел от жизни качества, а не количества. Разве не этого хочет большинство из нас? Если существует особое искусство лечения заболеваний в терминальных стадиях (терминальных заболеваний), то это и есть возможность обеспечить вот такой достойный уход. Что касается лично меня, то у моего лечащего врача есть письменные подтверждения моего будущего выбора. Мне было легко его сделать, как и большинству врачей. Я не хочу никаких героических попыток моего спасения, я хочу просто мирно уйти в эту вечную ночь. Как это сделал мой учитель Чарли. Как это сделал мой кузен Торч. Как это делают мои коллеги врачи. ■

Это сообщение впервые появилось в 2011 году на Zocalo Public Square (<http://www.zocalopublicsquare.org>), некоммерческом сайте, связанном с Университетом штата Аризона. Его автор — Кен Маррей, в прошлом семейный врач и профессор семейной медицины в Университете Южной Каролины.