



## 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

Nicolo Assirelli

Illustrations by

Nicolo Assirelli, Maddalena Carrai,

Elisa Macellari

### Редактор русского издания

Давид Заридзе

Заместитель редактора

Ануш Мукерия

Редакционный совет

Михаил Личиницер

Вера Горбунова

Евгений Имянитов

Всеволод Матвеев

Надежда Чердынцева

Перевод

Елена Кокарева

### Издательский дом ИМА.ПРЕСС

Отпечатано в типографии «Деком»

Тираж 990 экз.

[www.eso.net.ru](http://www.eso.net.ru)



### 2 От редактора

### 4 Передовая

Персонализированное лечение. Чем может помочь молекулярная визуализация?

### 12 Прожектор

Дорогу прогрессу: почему необходимо создавать биобанки и каковы современные требования к их использованию?

### 18 Системы и сервисы

Чем объяснить разницу в выживаемости больных раком между европейскими странами?

### 26 Мнение специалиста

Научно обоснованная профилактика – наиболее эффективное направление противораковой борьбы

### 34 Поворотный момент

«Смерть от меланомы в ближайшие десятилетия станет редким событием, вне зависимости от успехов лечения и скрининга»

### 38 Лекарства

Как преодолеть трудности, связанные с перепрофилированием лекарственных препаратов? Парадокс – чрезмерная доступность лечения

### 44 Прожектор

Нужны новые препараты для лечения детских опухолей: можно ли положить конец затянувшемуся «застою»?

### 51 Системы и сервисы

Как улучшить лечение больных редкими видами опухолей? Могут ли в этом помочь Европейские справочные сети?

### 57 Прожектор

Конец эры микроскопа?

### 63 Импакт-фактор

Когнитивные эффекты гормонотерапии

### 68 Консилиум

Лечение сарком мягких тканей и гастроинтестинальных стромальных опухолей у взрослых

### 75 Консилиум

Эндоскопические методы при опухолях желудочно-кишечного тракта

### 81 Фокус

«Мы это пережили»: греческие онкологи из клиники Метакса рассказали о том, как им пришлось побывать на месте своих пациентов



Для того, чтобы получить бесплатно журнал Cancer World, вам необходимо заполнить он-лайн форму с сайта <http://bit.ly/CW-print>. Если вы предпочитаете читать журнал он-лайн, пожалуйста, зарегистрируйтесь на сайте <http://bit.ly/CW-online> для того, чтобы получать еженедельно информацию о новых статьях, которые будут помещены в журнале. С полной версией журнала можно ознакомиться на [www.cancerworld.net](http://www.cancerworld.net)

Cancer World издается 6 раз в год Европейской школой онкологии. Журнал распространяется на крупных конференциях и рассылается по почте подписчикам и ведущим европейским экспертам.



**Давид Заридзе**  
Главный редактор  
журнала  
*Cancer World*  
(русское издание)

### **Уважаемые читатели!**

Перед вами очередной, на этот раз вдвойне номер русского издания журнала *Cancer World* (№3–4, 2016). Этот номер, как всегда, посвящен самым насущным проблемам онкологии. Позвольте представить передовую статью номера — «Персонализированное лечение. Чем может помочь молекулярная визуализация?». В статье обсуждаются возможности ПЭТ, КТ и МРТ, позволяющие визуализировать разные аспекты клеточной биологии опухоли, которые могут дать важную информацию о прогнозе развития опухоли и ее ответа на различные виды терапии. В то время как геномика и другие методы, основанные на тканевой или жидкой биопсии, дают «моментальный снимок» биологических маркеров рака, визуализирующие методы могут помочь сделать следующий шаг, они способны не только показать функционирование этих маркеров *in vivo* в опухоли и их микроокружении, но и изменения, происходящие в них с течением времени. Дело теперь за малым. Сколько времени займет внедрение этих методов в практику? Как долго мы будем продолжать использовать эти передовые методы визуализации «всеу», без надлежащих показаний? Как долго мы будем игнорировать их огромные, пока во многом «неизведанные» клинические возможности, которые, кстати, могут изменить современную онкологическую практику?

Важность забора и хранения биологического материала (образцов опухолевой и нормальной ткани, плазмы и клеточных элементов крови) ни у кого не вызывает сомнения. Без биобанков, созданных в рамках эпидемиологических исследований, в которых в течение не-

скольких десятков лет собирались образцы крови и опухолевой ткани, не состоялись бы прорывные исследования в области молекулярной генетики опухолей и генетической предрасположенности к их развитию. Приведу конкретный пример. Мной и моими сотрудниками создан уникальный для России банк детально охарактеризованного биологического материала, насчитывающего несколько тысяч образцов крови, опухолевой и нормальной ткани от пациентов с различными видами злокачественных опухолей, который уже был использован и продолжает использоваться в десятках международных молекулярно-эпидемиологических исследований и может быть успешно использован и в будущем.

Авторы статьи, посвященной этой проблеме, призывают широко информировать исследователей о существовании таких банков. Они считают, что биологические образцы и соответствующие эпидемиологические и клинические данные должны быть в свободном доступе и использоваться для достижения общей цели.

Чем объяснить разницу в выживаемости больных раком между европейскими странами? Eurocare — крупнейшая серия популяционных исследований, в которых сравнивается выживаемость пациентов с диагнозом злокачественной опухоли в разных европейских странах, — заставила обратить серьезное внимание на качество онкологической помощи в Европе. Исследование, включающее 21 миллион онкологических больных из 30 европейских стран, впервые демонстрирует существенные различия в показателях выживаемости. Это дает политикам и защитникам интересов пациентов основания требовать реорганизации он-

кологических служб, плохо справляющихся со своими обязанностями.

Как вы, наверное, помните, в прошлом номере журнала (№2, 2016) были опубликованы Европейские рекомендации по профилактике рака. В своей рубрике «От редактора», комментируя этот материал, я подчеркнул, что «снижение смертности от злокачественных опухолей, которое мы наблюдаем в мире, в том числе и России, является, в значительной степени, результатом первичной профилактики». Чтобы не быть голословным, я решил написать и опубликовать в этом номере журнала статью «Научно обоснованная профилактика — наиболее эффективное направление противораковой борьбы», в которой представлены веские доказательства в пользу примата профилактики в противораковой борьбе. Это первый случай публикации в нашем журнале оригинальной статьи, а не перевода английской статьи, опубликованной в *Cancer World*. Я планирую продолжить эту практику. Этой статьей мы открываем новую рубрику Противоракового общества России — «Мнение специалиста».

Исключительная эффективность профилактики в борьбе против рака и в снижении смертности от этого тяжелого заболевания иллюстрируется и в материале рубрики «Поворотный момент» — «Смерть от меланомы в ближайшие десятилетия станет редким событием». Один из авторов исследования в интервью корреспонденту *Cancer World* утверждает, что кривая смертности от меланомы, которая несколько десятилетий упорно ползла вверх, в ближайшее время резко пойдет вниз, причем это произойдет за счет снижения заболеваемости наиболее злокачественной, зачастую смертельной

формой меланомы. Эту благоприятную тенденцию в заболеваемости меланомой и смертности от нее авторы объясняют отказом от «ламп ультрафиолетового света», которые в первой половине XX столетия применяли у маленьких детей как оздоровительную процедуру. Отказу от этой вредной практики способствовала научно обоснованная информация о канцерогенности для человека ультрафиолетового излучения.

Стоимость новых препаратов для лечения рака растет с космической скоростью. В то же время, несмотря на гигантские затраты, применение таргетной терапии принесло весьма незначительное увеличение выживаемости. В этих условиях поиск лекарств, обладающих противоопухолевой активностью, среди препаратов, одобренных для лечения других заболеваний, представляется весьма перспективным направлением, которое может ускорить онкологическим больным доступ к новым недорогим терапевтическим средствам. Однако на этом пути возникает неожиданное парадоксальное препятствие — чрезмерная доступность лечения! (См. «Как преодолеть трудности, связанные с перепрофилированием лекарственных препаратов? Парадокс — чрезмерная доступность лечения».)

В статье, посвященной отсутствию новых противоопухолевых препаратов для лечения детских опухолей, рассматриваются две причины, по которым фармацевтические компании неохотно занимаются разработкой противоопухолевых лекарственных средств для детей. Во-первых, детские опухоли относятся к редким заболеваниям. Это затрудняет инвестиции в педиатрические программы, рентабельность слишком низкая, а

затраты высоки. Во-вторых, дети всегда воспринимались как наиболее уязвимая категория населения, и компании опасаются тестировать на них экспериментальные препараты. Как выйти из этого замкнутого круга? Автор статьи Софи Фесслер обсуждает эту архиважную проблему с учеными, врачами, представителями фармацевтических компаний и пациентских организаций.

Еще одна статья посвящена проблемам, связанным с лечением редких опухолевых заболеваний. В ней звучит призыв к объединению усилий всех заинтересованных сторон, к обмену информацией, созданию национальных и международных справочных сетей, исследовательских «консорциумов». Кроме того, рассматривается вопрос об ускорении процесса клинических испытаний новых препаратов. Традиционный подход к планированию клинических исследований, особенно когда это касается редких опухолей, по мнению большинства заинтересованных лиц, слишком длительный и сложный.

В Европе есть ряд патологоанатомических лабораторий, которые уже перешли на работу в цифровом формате. Вместо того чтобы изучать гистологические препараты под микроскопом, европейские патологи предлагают анализировать изображение образца в высоком разрешении на экране монитора. Они утверждают, что цифровые технологии уже позволили усовершенствовать работу во многих областях, и патоморфология не должна стать исключением. Огромное преимущество цифровой системы в том, считает один из ведущих европейских специалистов, что «вы можете, используя электронную почту или Skype, попросить, например, коллегу из

Нью-Йорка посмотреть слайд и узнать его мнение». Это означает, что патологи могут получить более широкий доступ к экспертным мнениям и оценкам без лишних проволочек. С этим суждением трудно не согласиться. Однако путь к новому, как всегда, не прост. О проблемах, связанных с переходом с аналоговой на цифровую систему в патологии рассказывает статья «Конец эры микроскопа?».

О влиянии химиотерапии на способность больных четко и ясно мыслить хорошо известно. Гораздо меньше мы знаем о когнитивном воздействии гормональной терапии, которая применяется в качестве вспомогательного метода при лечении рака молочной железы и может назначаться на длительный срок — до десяти лет. Вашему вниманию предлагается сокращенная версия статьи «Когнитивные эффекты гормонотерапии при раке молочной железы: сохранять спокойствие и продолжать?», опубликованной *Nature Reviews Clinical Oncology* в 2015 году.

В этом номере журнала, мы, пожалуй, впервые публикуем две статьи практического характера — «Лечение сарком мягких тканей и гастроинтестинальных стромальных опухолей у взрослых» и «Эндоскопические методы при опухолях желудочно-кишечного тракта». Надеемся, что они будут полезны для нашего читателя.

И, наконец, мы решили еще раз вернуться к проблеме врачей, которым был поставлен диагноз «рак». На этот раз своим опытом «онкологических пациентов» с читателями нашего журнала делятся греческие врачи.

*На этом все. Надеюсь, что вы с интересом прочтете этот номер русского издания SW. До встречи в 2017 году!*



## Персонализированное лечение. Чем может помочь молекулярная визуализация?

Специалисты по молекулярной визуализации готовы выйти за рамки чисто исследовательской деятельности и внести свой вклад в процесс принятия клинических решений. Удастся ли им убедить клиницистов работать в одной команде?

**Анна Уэгстафф** пытается это выяснить.

**М**ы живем в эпоху точной медицины. Но большинство онкологических больных этого не ощущают. В поисках оптимального метода лечения пациенты и врачи очень часто вынуждены определять соотношение риска и пользы, основываясь на статистических данных, а не на персональной прогностической информации, которая необходима, чтобы понять, будет ли опухоль конкретного пациента реагировать на лечение и насколько агрессивной должна быть терапия в каждом случае. В результате лечение часто оказывается либо чрезмерным, либо недостаточным, либо вообще неправильным. Огромные усилия исследователей, направленные на развитие персонализированной медицины, во многом еще больше запутывают картину.

В то время как рынок постоянно пополняется новыми поколениями таргетных препаратов, в аннотациях лишь к немногим из них имеется информация о том, в каких конкретных случаях может быть достигнут положительный эффект или наоборот, а также о том, как они сочетаются с другими методами лечения. Так, например, иммунотерапия, новейший метод, на который возлагают большие надежды, эффективна максимум у двоих из десяти пациентов среди тех, кому она могла бы быть назначена, чаще же — у одного из десяти. Врачи и больные оказываются в сложной ситуации: у них большой выбор препаратов, но слишком мало информации о том, как подобрать оптимальный, какая комбинация наиболее эффективна и как правильно определить длительность и последовательность приема препаратов.

Предложение помощи поступило из совершенно неожиданного источника, далекого от лабораторий молекулярной биологии, где родились геномика, протеомика, метаболомика, транскриптомика и прочие специальные области исследования, которые до сих пор доминировали в сфере точной медицины.

Специалисты в области визуализационных технологий — в особенности в об-

ласти молекулярной визуализации — полагают, что они могут помочь найти ответы на вопросы о выборе оптимального метода лечения, и стремятся установить контакты с клиническим сообществом и посмотреть, каких результатов они могут добиться, работая вместе.

Специалисты в области молекулярной визуализации — это представители двух узких сфер и специальностей. Во-первых, это врачи-радиологи. Они используют радиоактивные изотопы, позволяющие увидеть, что происходит внутри организма. Именно они начали первыми применять ПЭТ (позитронно-эмиссионную томографию) — метод, при котором радиоактивные маркеры позволяют отследить распределение в организме клеток с определенными биологическими особенностями, например с высоким уровнем метаболизма, повышенным количеством различных рецепторов или гипоксией, — вся эта информация важна для правильного подбора метода лечения данной опухоли. Внедрение метода ПЭТ-КТ (совместной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии) позволило объединить биологическую информацию, получаемую при помощи радиомаркеров, с анатомической точностью КТ.

Во-вторых, это специалисты в области МРТ-диагностики, которые в последние годы значительно расширили границы своей сферы. Магнитно-резонансная томография (МРТ) предоставляет биологическую информацию, основываясь на поведении клеток, которые подверглись действию различных эхо-импульсных последовательностей. Некоторые методы МРТ настолько сложны, что, вероятно, найдут применение лишь в трансляционных исследованиях, другие, в особенности диффузионно-взвешенная МРТ, могут предоставлять важную для выбора метода лечения информацию о плотности клеток, проницаемости клеточных мембран или клеточной гипоксии.

Развитие новых технологий в последние два десятилетия помогло объединить эти две специальности, как считает Уим

Ойен, профессор ядерной медицины и молекулярной визуализации из Института исследования рака в Лондоне.

«ПЭТ позволяет исследовать биологию, МРТ — анатомию. Сейчас биология все больше проникает в МРТ, а анатомия — в ПЭТ. Таким образом, эти два метода интегрируются и предоставляют взаимодополняющую информацию. Положительным является тот факт, что специалисты этих двух областей договариваются между собой и разрабатывают технологии, которые помогут получить изображения, наиболее удобные для нас», — объясняет профессор.

Это в самом деле хорошая новость. Однако Уим Ойен прекрасно осознает, что, для того чтобы молекулярная визуализация смогла полностью реализовать свой потенциал в повышении качества лечения, предстоит серьезный разговор с представителями академического клинического сообщества. Будучи президентом Конгресса Европейской ассоциации ядерной медицины, он взял на себя роль главного пропагандиста нового метода.

«Мы активно стремимся к сотрудничеству с клиницистами, — говорит профессор Ойен. — На наш ежегодный конгресс в Барселоне в октябре этого года мы пригласили представителей около двадцати клинических обществ для участия в совместных симпозиумах и дискуссиях. Мы хотим, чтобы врачи были в курсе наших возможностей, а мы бы понимали, что именно необходимо клиницистам».

**Они стремятся установить контакты с клиническим сообществом и посмотреть, каких результатов они могут добиться, работая вместе**

Пока же, по мнению профессора Ойена, специалисты по созданию «радиационного имиджа» опухоли имеют некоторые

### Радиомика – биологическая информация *in vivo*

Возможности ПЭТ, КТ и МРТ, позволяющие визуализировать различные аспекты клеточной биологии опухоли, привели к появлению новых исследований, которые могут дать важную информацию о прогнозе развития опухоли и ее вероятного ответа на различные виды терапии. В то время как геномика и другие методы, основанные на тканевой или жидкой биопсии, дают «моментальный снимок» биологических маркеров рака, визуализационные методы позволяют сделать следующий шаг: они могут показать не

только действие этих маркеров *in vivo* в опухолях и их микроокружении, но и изменения, происходящие в их поведении с течением времени. Исследование, недавно проведенное в Нидерландах и США, продемонстрировало, что радиологическая информация, полученная в результате анализа компьютерных томограмм 440 пациентов с диагнозами «рак легкого» и «опухоль головы и шеи», коррелировала как с геномной информацией, так и с показателями выживаемости (*Nat Commun.* 2014;5:4006).

проблемы с собственным имиджем. Они уже приобрели в среде клиницистов репутацию людей, которые настолько гордятся своими впечатляющими возможностями, что совершенно потеряли из виду реальные потребности врачей и больных.

«Я должен признать, – говорит профессор, – что значительная часть их работы делается просто потому, что они могут это сделать. В некоторых случаях общий эффект от этой деятельности оказывается весьма спорным.

Когда мы впервые стали изучать изображения, полученные с помощью ФДГ-ПЭТ (ПЭТ с использованием фтордезоксиглюкозы), мы обнаружили множество мелких «сигналов» в толстом кишечнике. Мы сообщили об этом, и впоследствии выяснилось, что это были полипы. Мы сообщали об этих «сигналах» несколько раз и, в конце концов, вызвали раздражение клиницистов, которым пришлось неоднократно проводить колоноскопию на основании наших заключений, хотя в действительности у пациента не было колоректального рака. На самом деле у него был рак легкого, требующий лечения, которое в итоге было начато с опозданием, поскольку в первую очередь необходимо было выполнить колоноскопию».

«Это было частью извилистого пути нашего процесса приобретения опыта и

обучения», – говорит Уим Ойен. Сегодня ПЭТ-КТ продолжает играть важную роль при отборе пациентов для хирургического лечения по поводу рака легкого, хотя клинические руководства обновляются. Сегодня радиологические признаки полипов рассматриваются как второстепенные, которые следует принимать во внимание только после проведения лечения рака легкого.

### «Им не нужна просто красивая картинка, на которую приятно посмотреть, но которая не имеет отношения к лечению пациента»

Уим Ойен по собственному опыту знает, как важно работать в команде с клиницистами, для того чтобы методы визуализации стали действительно полезными: «Им не нужна просто красивая картинка, на которую приятно посмотреть, но которая не имеет отношения к лечению пациента. Эта картинка необходима им только в том случае, если она несет информацию, которая может повлиять на выбор метода лечения или исход заболевания. И этот вопрос мы должны обсуждать вместе».

Уим Ойен считает, что предложение, которое они должны сделать клиницистам, звучит следующим образом: «Это то, что мы можем: скажите, что нужно вам, для того чтобы мы имели возможность помочь».

Диалог, который состоялся с группой специалистов по лимфоме в начале 2000-х годов, оказался успешным. Сейчас лимфома является показательным примером того, как визуализационные технологии могут помочь в случае возникновения противоречий между клинической картиной и данными других методов диагностики.

### Оценка эффекта лечения

Лимфома Ходжкина излечима более чем у восьми из десяти пациентов. Это была первая злокачественная опухоль, при лечении которой уже в 50-х годах прошлого века показала свою эффективность радиотерапия, а в 60-х годах – химиотерапия. Однако лечение может сопровождаться серьезными и длительными побочными эффектами. Исследования показали, что в среднем излечившиеся пациенты навсегда теряют около 40% трудоспособности. И это является серьезной проблемой, поскольку большинству больных диагноз ставится до достижения ими сорока лет, а многим – еще в подростковом возрасте.

Для онкологов, занимающихся лечением лимфомы Ходжкина, важно найти способ минимизировать ущерб здоровью, назначая каждому пациенту только то лечение, в котором он нуждается. Это было одной из причин, по которой ПЭТ-КТ-сканеры, появившиеся в клиниках в начале 2000-х годов, стали использоваться в первую очередь для пациентов с этим заболеванием.

Мартин Хатчингс из Национального госпиталя Копенгагена (*Rigshospitalet*), специалист в области ядерной медицины, ставший впоследствии клиническим врачом, был одним из пионеров этого направления. В то время, по словам доктора Хатчингса, КТ была основным инстру-

ментом для определения стадии заболевания и оценки ответа опухоли во время лечения и после его окончания. Однако довольно часто при проведении КТ было трудно понять, являются ли обнаруженные очаги поражения компонентами опухоли или просто рубцовой тканью. «В многочисленных публикациях, в которых анализировалась роль ПЭТ и ПЭТ-КТ в определении стадийности опухоли, а также промежуточных и конечных результатов лечения, была показана высокая точность этих методов», — говорит доктор Хатчингс, правда, тут же делая оговорку, что высокая точность сама по себе не приносит пользы пациенту. На самом деле в тех ситуациях, когда болезнь, не представляющую серьезной опасности для здоровья, начинают усиленно лечить, применение более чувствительных технологий может усугубить проблему. Тем не менее в данном случае для некоторых пациентов польза очевидна. Высокая точность дает более четкое представление о распространенности опухолевого процесса, что позволяет оптимизировать выбор метода лечения для каждого больного: применение только системной терапии или системной терапии в сочетании с лучевой (последняя из-за серьезных побочных эффектов используется только для локальных опухолей).

Эти методы также дают более полное представление о результате лечения и позволяют делать прогноз. «ПЭТ-КТ после лечения гораздо больше говорит о прогнозе для пациента, чем использовавшаяся ранее КТ», — говорит Мартин Хатчингс.

В его исследовании, опубликованном в 2006 году, представлены убедительные доказательства того, что результаты ПЭТ-КТ до и после лечения позволяют с высокой вероятностью прогнозировать выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. «Если на ранней стадии лечения результаты ПЭТ-КТ были отрицательными, долгосрочная выживаемость без прогрессирования была близка к 100%. Если же результаты были положительными, у



**Не навреди. Использование ПЭТ-КТ-сканирования при лечении лимфомы Ходжкина помогает врачам минимизировать серьезные осложнения у пациентов, многие из которых еще достаточно молоды**

70–80% пациентов болезнь прогрессировала в течение первого года».

Эта информация особенно актуальна при оценке конечного результата лечения. «Важно знать, наблюдается ли полный ответ на лечение, что во многих случаях означает большую вероятность выздоровления, или ответ является частичным, что может потребовать продолжения лечения, дополнительной терапии или тщательного последующего наблюдения».

В 2007 году были пересмотрены клинические рекомендации, и в них был добавлен пункт о том, что результаты ПЭТ-КТ после окончания лечения являются ключевым показателем при оценке его эффективности. В изменениях, внесенных в 2014 году, ПЭТ-КТ рассматривается как часть стандартного протокола в определении стадии заболевания и оценке промежуточных результатов лечения.

### **Отбор пациентов для хирургического лечения**

Метод ПЭТ-КТ хорошо зарекомендовал себя при оценке результатов лечения опухолей головы и шеи с применением химиорadiотерапии при наличии мета-

стазов в шейных лимфоузлах. Недавнее британское исследование PET-NECK показало, что полный ответ на химиорadiотерапию, зафиксированный при ПЭТ-сканировании, является таким же надежным показателем отсутствия метастазирования опухоли в лимфоузлы, как и биопсия.

Это отличная новость, считает Винсент Грегуар, врач-радиотерапевт Католического университета Лувена в Брюсселе, специализирующийся на опухолях головы и шеи. Большинство врачей, по словам доктора Грегуара, используют для оценки ответа на лечение либо пальпацию, либо КТ, но, поскольку оба метода недостаточно точны, для подтверждения результатов часто требуется биопсия.

Доктор Грегуар сравнивает КТ-сканирование лимфоузлов с попыткой, глядя на мусорный контейнер со стороны, определить, полный он или пустой. «На этот вопрос может ответить только ПЭТ», — полагает он. Каждому пятому пациенту с опухолями головы и шеи после проведения химиорadiотерапии необходимо удалять лимфоузлы, чтобы предотвратить рецидив. С помощью

ПЭТ можно заранее выявлять таких пациентов, что, по мнению доктора Грегуара, позволяет не только избавлять их от бесполезной операции, но и сэкономить деньги. Удаление лимфоузлов – небольшая операция по сравнению с некоторыми другими, но она требует четырехдневного пребывания в клинике, и пациентам приходится за это платить. «Если удалять лимфоузлы после радиотерапии, область шеи будет более ригидной, и у пациентов могут развиваться серьезные осложнения, например затрудненное глотание», – говорит доктор Грегуар.

На протяжении многих лет он и его коллеги интересовались возможностями молекулярной визуализации, чтобы подобрать оптимальное лечение для пациентов с опухолями головы и шеи, поскольку последствия химиорадиотерапии серьезно сказываются на качестве последующей жизни.

Специалисты в области лучевой терапии уже научились точно направлять радиационный луч, используя трехмерное изображение опухоли; теперь они хотят знать, насколько точно они смогут подобрать лечение в соответствии с индивидуальными биологическими особенностями каждого вида опухоли. Доктор Грегуар, в частности, упоминает три биологических параметра: гипоксия может быть визуализирована при помощи ПЭТ с использованием <sup>18</sup>F-фтороазомицин арабинозида (FAZA); высокая клеточная плотность может быть определена с помощью диффузионно-взвешенной МРТ; ПЭТ с использованием <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы показывает высокий уровень метаболизма. Известно, что все эти признаки связаны с неблагоприятным прогнозом и обычно неравномерно распределены в опухоли.

Еще предстоит установить, помогает ли пациентам увеличение дозы при облучении участков опухоли с такими биологическими свойствами. Вероятно, это имеет смысл при опухолях головы и шеи, где ключевым моментом является их локализация, в отличие от опухолей молочной железы, легких или простаты,

где более серьезной проблемой являются метастазы, считает доктор Грегуар.

Два года назад он обратился в научную программу Европейского союза Horizon 2020 с просьбой о выделении средств на клиническое исследование, которое, как он надеялся, продемонстрирует, что увеличение дозы облучения в зависимости от плотности клеток или наличия клеточной гипоксии позволит улучшить результаты лечения. К сожалению, ему отказали, и сегодня протокол этого исследования «пылится» у него в компьютере.

### Сокращение числа бесполезных процедур

В клинике на другом конце Брюсселя покрывается виртуальной пылью протокол еще одного потенциально важного исследования, которому Horizon 2020 также отказал в финансировании.

Ален Хендлиц, руководитель отделения опухолей желудочно-кишечного тракта в Институте Жюль Борде, возглавляет исследование, которое может помочь снизить число онкологических больных, которым необоснованно назначается адъювантная химиотерапия.

### Сегодня протокол этого исследования «пылится» у него в компьютере

Это токсичная терапия, вызывающая длительные побочные эффекты: она назначается после хирургического лечения для полного уничтожения злокачественных клеток, которые могли остаться незамеченными при оперативном удалении опухоли. Большинству пациентов адъювантная терапия не приносит никакой пользы – у одних рецидив не случился бы и без дополнительного лечения, а у других опухоль рецидивирует в любом случае, поскольку оставшиеся клетки оказываются резистентными к любому виду терапии.

Отбор пациентов, которым действительно необходима адъювантная тера-

пия, остается нерешенной проблемой и целью трансляционных исследований, которые уже привели к созданию таких технологий, как MammaPrint и Oncotype DX, использующих генетический профиль опухоли для прогнозирования риска рецидива.

Доктор Хендлиц и его коллеги, в том числе Мартин Пиккарт, возглавлявший исследование MINDACT, которое проводилось с целью оценки метода MammaPrint, сейчас придерживаются несколько иной точки зрения. Теперь перед применением адъювантной терапии для определения вероятности ответа опухоли на лечение они хотят использовать ПЭТ-КТ.

В предложенном исследовании участвуют пациенты с III стадией колоректального рака, для которых адъювантная химиотерапия FOLFOX («коктейль» из цитотоксических препаратов) является стандартом лечения. Идея заключается в назначении одного цикла FOLFOX перед хирургическим удалением опухоли и последующем сравнении результатов ПЭТ-КТ до и после химиотерапии.

Результаты исследования RePiTA («Дооперационный анализ чувствительности к химиотерапии как предиктор успешности лечения с применением адъювантной терапии при колоректальном раке III стадии»), проводимого доктором Хендлицем, показывают, что отбор пациентов для адъювантного режима FOLFOX на основе результатов ПЭТ-сканирования может на 40–50% сократить число больных, которым назначается данный вид терапии, без увеличения риска рецидива. Однако эти результаты необходимо подтвердить в более длительных исследованиях с большим количеством участников, что требует дополнительного финансирования.

### Накопление данных

Уим Ойен, один из ведущих специалистов в этой области, хорошо знает, сколько небольших исследовательских проектов продемонстрировали потен-



циал, позволяющий сделать лечение рака более персонализированным, но так и не воплотились в клиническую практику. Он признает, что проблема не только в финансировании, но и в отношении к данной проблеме в целом, а также в недостатке информации. Специалисты в области визуализационных технологий должны понимать: клиницистам необходимо реальное подтверждение того, что эти методы улучшат результат лечения.

### «Клиницисты должны стремиться больше узнать о потенциале визуализационных технологий и учитывать это при разработке новых стратегий лечения»

«Я настаиваю на том, чтобы специалисты в области молекулярной визуализации более серьезно отнеслись к проблеме и осознали, что при наличии столь мощных инновационных технологий мы никак не можем сделать окончательный шаг и внедрить их в клиническую практику, поскольку наших данных недостаточно, чтобы убедить клиницистов», — говорит профессор Ойен. Он указывает, что при определенных видах опухолей, когда молекулярная визуализация находит реальное применение — таких как лимфома, опухоли головы и шеи, а также рак легкого, — результаты проведенных клинических исследований оказались убедительными для онкологов.

Со своей стороны, клиницисты должны стремиться больше узнать о потенциале визуализационных технологий, которые могут помочь персонализировать лечение, и делать все возможное для того, чтобы молекулярная визуализация, наравне с иммуногистохимическими и генетическими биомаркерами, учитывалась при разработке стратегии лечения.

К сожалению, как считает доктор Ойен, возможности собрать данные, которые убедили бы клиницистов, часто упу-

скаются. Он приводит в пример серию исследований рака пищевода, проведенных в больнице Технического университета Мюнхена. Эти исследования показали, что раннее использование ПЭТ-КТ для оценки ответа на неoadьювантную терапию, позволило сразу назначить хирургическое лечение пациентам, у которых ответ не наблюдался; таким образом удалось избежать ненужного промедления и тяжелых побочных эффектов.

Это было убедительно, но затем стандарт лечения изменился: им стала химио-радиотерапия. Однако в исследовании, сравнивающем эти два метода, вопрос о том, может ли ПЭТ-КТ использоваться таким же образом, чтобы определить, кому из пациентов эта еще более токсичная неoadьювантная терапия не принесет пользы и кому показано незамедлительное хирургическое вмешательство, вообще не ставился. Необходимы новые исследования, считает доктор Ойен, но вряд ли это произойдет в ближайшем будущем. «Если бы визуализация была с самого начала включена в протокол этого исследования, у нас уже был бы ответ на этот вопрос», — говорит он.

Доктор Ойен осознает, что стоимость (и сложность) включения оценки роли визуализационных технологий в клинические исследования может быть пугающей, но, в конечном итоге, инвестиции в технологии, позволяющие персонализировать лечение рака, не только принесут пользу больным, но и позволят сэкономить деньги. Это снизит непосредственные затраты на бесполезное лечение и, благодаря тому что удастся избежать длительного негативного влияния токсичной терапии на здоровье, работоспособность и качество жизни больных, принесет экономию бюджетных средств, одновременно повысив налоговые доходы.

Вопрос в том, кто будет платить?

### Финансирование исследований

Некоторые страны выделяют на такие исследования средства из бюджета. Например, исследование PET-NECK, пока-



### Ложная экономия?

Удаление шейных лимфоузлов может в дальнейшем повлиять на двигательную активность пациента и его способность глотать.

В британском исследовании, которое финансировалось за счет государственных средств, было установлено, что ПЭТ-КТ помогает избежать бесполезных хирургических процедур у больных с плоскоклеточным раком головы и шеи, экономя таким образом около 2000 евро на одного больного за два года (*NEJM*. 2016;374:1444–1454).

завшее, что мониторинг ответа на лечение с помощью ПЭТ-КТ может сократить число бесполезных биопсий шейных лимфоузлов, финансировалось Национальным институтом исследований в области здравоохранения Великобритании.

Это исследование включало анализ соотношения затраты–эффективность, который показал, что за минимальный двухлетний период наблюдения экономия в расчете на одного пациента составила 1492 фунта стерлингов (1900 евро) (*NEJM*. 2016;374:1444–1454).

Однако в Бельгии, по словам доктора Грегуара, становится все труднее добиваться государственного финансирования таких исследований. «Нам не удается убедить финансовые органы, — говорит он. — Их типичный ответ состоит в том, что такие визуализационные методы являются обычной практикой и не требуют дополнительных средств, по-

сколько оплачиваются страховыми компаниями».

Это соответствовало истине еще несколько лет назад, однако сегодня, как утверждает доктор Грегуар, страховые компании отказываются оплачивать визуализационные исследования, если те не являются частью стандартного протокола лечения.

Доктор Хатчингс говорит, что некоторые из его европейских коллег сталкиваются со схожими проблемами. «Даже в благополучных странах, таких как Германия, доступ к ПЭТ-КТ ограничен. Я знаю, с какими трудностями столкнулись и группа по изучению лимфомы Ходжкина, и группа по изучению неходжкинской лимфомы при проведении исследований, в которые входила ПЭТ-КТ. Им приходилось вести переговоры буквально по каждой процедуре сканирования, поскольку изначально это не входило в страховое покрытие. И так происходит повсеместно».

Многие другие исследования, которые могли бы подтвердить ценность молекулярной визуализации при определении стратегии лечения, приостановлены из-за недостатка финансирования.

Никто не спорит с тем, что средства, выделяемые на здравоохранение, не должны тратиться на процедуры, ценность которых еще предстоит доказать. Тем не менее стабильные системы здравоохранения нуждаются в специальных механизмах для финансирования исследований, которые могут привести к более благоприятным результатам и снизить стоимость лечения, — эта тема является частью более широкой дискуссии о содействии внедрению инновационных методов.

**«Им приходилось вести переговоры буквально по каждой процедуре сканирования, поскольку изначально это не входило в страховое покрытие»**

Профессор Ойен считает, что главным сейчас является включение визуализационных методов в разработку всех новых схем лечения; таким образом, когда на рынке появится новый препарат или будет принят новый терапевтический подход, роль, которую могут сыграть визуализационные методы в определении той категории больных, которым показано данное лечение, будет ясна.

«В тот момент, когда вы узнаете, что будет создаваться новый препарат, вы уже знаете, что, используя молекулярную визуализацию, которая выполняется не как дополнительное исследование, которое обычно недооценивается, а как часть основного протокола, вы сможете определить, кому из пациентов данный препарат будет показан. Я настаиваю на том, чтобы исследования проводились с первого дня и мы могли бы сразу идентифицировать молекулярные биомаркеры, поскольку когда препарат появится на рынке, то будет уже поздно, уже ничего нельзя будет изменить».

Уим Ойен не считает, что биомаркеры, выявляемые при молекулярной визуализации, должны вступать в конкуренцию с другими, признанными биомаркерами, которые уже были изучены в клинических исследованиях. «Я не знаю, какой тип биомаркера предпочтительнее. Если жидкая биопсия выполняет свою функцию — прекрасно. Но до сих пор мы сталкивались с ситуациями, когда появлялись признаки того, что что-то происходит в организме, и возникал резонный вопрос: где именно? В этом случае может помочь визуализация. Например, если пациент с опухолью предстательной железы имеет повышенный уровень простат-специфического антигена, очевидно, что что-то не так, но где именно: в самой предстательной железе, в лимфоузлах или в костях?»

Профессор Ойен хочет, чтобы его коллеги «были более открыты для новых идей», таких как, например, сочетание возможностей молекулярной визуализации с генетическими и биогистохимическими маркерами. «Я не имею ничего

против того, чтобы первоначально отбирать пациентов для одного или другого вида лечения с помощью жидкой биопсии, а затем уже использовать визуализационные методы».

Первым шагом вперед будет попытка убедить Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА), Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), регулирующие органы в Европе и Америке признать визуализационные биомаркеры — это то, чем профессор Ойен (и его коллеги в руководстве Европейской ассоциации ядерной медицины) сейчас активно занимаются.

Он считает маловероятным, что в пользу визуализационных биомаркеров будут собраны столь же убедительные данные, что и для биомаркеров, определяемых в лаборатории, поскольку для этого нет достаточного числа пациентов. «Нам необходимо провести полноценные хорошо спланированные клинические исследования, чтобы получить ответы».

**Он хочет, чтобы его коллеги были «более открыты для новых идей», таких как, например, сочетание возможностей молекулярной визуализации с генетическими и биогистохимическими маркерами**

Открытым остается также вопрос, готовы ли компании выделять дополнительное время и средства на эти исследования. Это также часть более обстоятельного разговора о том, не лучше ли было бы государственному и частному здравоохранению объединить свои усилия для развития персонализированной медицины, что при существующих бизнес-моделях пока нереально.

Профессору Ойену и его коллегам предстоит добиться того, чтобы роль

молекулярной визуализации в поиске необходимых решений стала очевидной. Задача — убедить клиницистов в том, что молекулярная визуализация сможет помочь им в неопределенных

ситуациях, с которыми они нередко сталкиваются при назначении лечения. Он надеется, что его обращение к клиническому сообществу на предстоящем конгрессе Европейской ассоциа-

ции ядерной медицины и призыв к специалистам в области молекулярной визуализации: «Стать клинически значимым!» — будут шагом в правильном направлении. ■



# Дорогу прогрессу: почему необходимо создавать биобанки и каковы современные требования к их использованию?

**Мы уже достигли определенного прогресса в понимании механизмов резистентности опухоли и принципов применения и комбинирования различных видов терапии, однако этот прогресс тормозится из-за того, что биологические образцы, полученные от пациентов, и соответствующие клинические данные хранятся в закрытом доступе и не могут использоваться для достижения общей цели.**

Питер Макинтайр

**П**о всей Европе все чаще звучат призывы к более эффективному использованию образцов тканей, крови и других биоматериалов, которые пациенты добровольно отдают для исследований с целью ускорить прогресс в лечении злокачественных опухолей. Эти образцы вместе с сопутствующими индивидуальными клиническими данными представляют собой бесценный материал для исследователей, пытающихся выявить специфические биологические признаки, которыми можно руководствоваться при выборе оптимального метода лечения для каждого конкретного больного. Однако нежелание делиться информацией, утаивание драгоценных биоматериалов и, как результат, отсутствие должной коор-

динации при планировании и проведении исследований вызывают все большее разочарование как у врачей, так и у представителей пациентских организаций. Больные, которые дали разрешение на использование своих тканей и компонентов крови, часто даже не подозревают, что их биоматериалы стали «собственностью» какой-то одной исследовательской группы или фармацевтической компании.

Дени Лакомб, генеральный директор Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC), говорит, что, несмотря на значительные успехи, достигнутые в понимании генетических причин рака, недостаточное сотрудничество тормозит прогресс в лечении болезни. Он считает, что полностью понять био-

логическую природу рака, включая механизмы возникновения рецидивов и резистентности, можно только в том случае, если исследователи будут иметь доступ к биологическим материалам и возможность соотносить их с клиническими данными больного и течением его болезни. Без этих знаний врачам остается только гадать о том, как лучше применять новые методы лечения. «На самом деле нам нужны правильная комбинация и оптимальная последовательность применения препаратов, но фактически мы зависим от фармацевтической индустрии, которая поставляет их на рынок один за другим. Специалисты по меланоме кожи не знают, какова оптимальная длительность применения ингибиторов иммунных контрольных точек,

как долго необходимо лечить пациента и в какой последовательности сочетать ингибиторы контрольных точек с ингибиторами BRAF, MEK или CTLA. Фармацевтическая индустрия не занимается этими вопросами», – говорит доктор Лакомб. Поэтому три года назад он выступил инициатором смелой коллективной программы EORTC.

SPECTA (Screening Patients for Efficient Clinical Trial Access – Скрининг пациентов с целью обеспечения эффективного доступа к клиническим исследованиям) – это сеть, включающая врачей, больных, исследователей из научных институтов и представителей фарминдустрии, созданная с целью оперативного направления пациентов для участия в клинических исследованиях на основании анализа полученных от них образцов биоматериала с использованием современных генных технологий нового поколения.

Спонсоры клинических исследований могут найти больных со специфическими мутациями в базе данных SPECTA, что избавит их от необходимости самим проводить тысячи скрининговых процедур для выявления подходящих пациентов. От этого выигрывают и спонсоры, и больные. Более того, от этого выигрывают и сами исследования в целом, поскольку биоматериалы, полученные от пациентов, участвующих в исследованиях, остаются в базе данных SPECTA. Данные об этих пациентах регулярно обновляются – таким образом, на протяжении всего периода наблюдения накапливается важная информация о прогрессировании болезни, рецидивах и выживаемости.

Если пациенты после участия в одном клиническом исследовании переходят в другое, их данные последовательно фиксируются, что позволяет получить важную информацию о резистентности, результатах применения последующих линий терапии и о том, как эти результаты связаны с биологией опухоли. Такой возможности не было бы, если бы данные каждого клинического исследования



**Пациенты – участники биобанка PATH, включая его соучредителя Уллу Олмс (на фото), гарантируют, что все образцы, полученные от 8300 больных и хранящиеся сейчас в банке, используются в целях ускорения прогресса в лечении рака, а не в чьих-то коммерческих или карьерных интересах**

оставались в распоряжении его спонсоров, как это часто происходит сегодня.

Доктор Лакомб полагает, что система SPECTA, хранящая биоматериалы и данные, доступные всем ее участникам, также может облегчить проведение клинических исследований, в которых изучается действие сразу двух препаратов, разрабатываемых разными компаниями, что до сих пор было невозможно. «Вероятно, мы сможем изменить существующий порядок, если будем больше делиться информацией, – говорит он. – При этом пациенты получают максимальную пользу от лечения, поскольку мы будем постоянно наблюдать их – от рецидива к рецидиву».

Доктор Лакомб считает, что исследователи, которые хранят образцы биоматериалов в своих шкафах или холодильниках, как своеобразную «коллекцию бабочек», понапрасну растрачивают драгоценные ресурсы. «Коллекция ба-

бочек может украсить вашу комнату, и только. Кроме того, со временем она потускнеет. Мы в EORTC просто отменили право собственности на биоматериалы, которое я считаю очень вредным. Мы говорим лишь о том, кто несет ответственность за хранение образцов. Лично я все более убеждаюсь, что хранить биоматериалы в “коммерческих бункерах” просто неэтично. Дело в том, что, если результат клинического исследования оказывается отрицательным, компания тут же закрывает программу и получить доступ к материалам, которые они собрали, оказывается очень трудно, практически невозможно».

С ним соглашается Мартина Пиккар, медицинский директор Института Жюлья Борде в Брюсселе. «Если посмотреть на то, что мы сделали за прошедшие два десятилетия, невозможно не испытать разочарования. Очень трудно идентифици-



**Принять решение.** В Европейском институте онкологии (Милан, Италия) сотрудники уделяют много времени и внимания беседам с пациентами, во время которых они объясняют, почему и каким образом именно их образцы ткани или крови будут использованы в исследованиях; также обсуждаются вопросы конфиденциальности

ровать биомаркеры, указывающие на наличие или отсутствие ответа на новые препараты, а причина в том, что мы никогда не делимся полученными результатами и не делаем их общим достоянием. Так называемые трансляционные исследования ограничены несколькими сотнями больных, участвующих в одном клиническом испытании, в то время как совершенно очевидно, что достижение прогресса в такой сложной области требует, как минимум, чтобы у нас в руках были все данные. Фармацевтические компании работают очень хорошо, потому что у них есть квалифицированные специалисты. Но они никогда не делятся своими данными с другими компаниями.

Еще больше разочаровывает то, что даже исследователи из научных институтов не желают делиться своими данными. Они связывают это с необходимостью публиковать результаты своей работы. Но такую систему стоит изменить, поскольку это плохая услуга для пациентов и не вполне честно по отношению к ним. Это настоящий кошмар, и пациенты даже не догадываются об этом. Они отдают нам свои биоматериала-

лы, потому что надеются, что это поможет и другим больным, а не отдельным компаниям или исследователям».

Мартина Пиккар, которая подняла этот вопрос на Европейском онкологическом конгрессе в прошлом году, говорит, что фармацевтические компании и исследователи должны получать эксклюзивный доступ к опухолевым образцам для разработки новых тестов и новых препаратов только на ограниченный период времени, после чего доступ к этим материалам следует сделать открытым, включив их в общедоступную базу данных. Она призывает сделать шаг к созданию в области клинических исследований некоего аналога «Атласа ракового генома» (The Cancer Genome Atlas – TCGA), для которого были собраны образцы от 11 тысяч пациентов с 33 типами опухолей. «Проект “Атлас ракового генома”, – говорит доктор Пиккар, – это уникальный источник информации для ученых, но он не связан с клиническими исследованиями. Только представьте, что мы сможем сделать нечто подобное для исследований, где данные связаны с клиническим результатом лечения. Это

будет просто феноменально. Это единственный путь, который откроет дорогу к персонализированной медицине». Расходы на этот проект также могут быть совместными: «Мы все – партнеры: пациенты, врачи, фармацевтические компании и правительства».

### Как должен работать биобанк

Многие биобанки сейчас перестраивают свою работу для того, чтобы более эффективно обмениваться биоматериалами. Институт Жюль Борде располагает одним из старейших в Европе биобанков, в котором хранятся более 15 тысяч образцов, собранных за последние 25 лет. Комитет, управляющий биобанком, открыт для интересных предложений, особенно если они касаются исследований редких видов рака. Его менеджер Лигия Красиун говорит, что приоритетом для них являются научные исследования, но существуют также возможности для сотрудничества с фармацевтическими компаниями. Лигия Красиун является членом Управляющего комитета Бельгийского виртуального банка опухолей, в каталог которого включены образцы из 11 центров-партнеров по всей стране; кроме того, Институт Жюль Борде сотрудничает с Европейским исследовательским инфраструктурным консорциумом (EBMERIC), который способствует обмену данными и образцами по всей Европе.

Еще один хороший пример – Биобанк для трансляционной медицины при Европейском институте онкологии в Милане, который за последние четыре года собрал биоматериалы от 2500 больных раком молочной железы и 500 больных раком легкого, причем образцы опухолевых тканей представлены в сочетании с образцами здоровых тканей, сыворотки крови и плазмы. Именно этот банк является Европейским биобанком для исследований, проводимых Международной группой по изучению рака молочной железы (IBCSG), а также для клинического исследования ALTTO

HER2, координируемого Международной маммологической группой (Breast International Group – BIG). В ALTTO HER2 сравнивается эффект двух блокаторов HER2, применяемых по отдельности, в сочетании или последовательно в качестве адьювантной терапии рака молочной железы. Сопредседатель Комитета по трансляционным исследованиям IBCSG Прунери говорит, что, хотя сейчас участники этих проектов имеют первоочередной доступ к материалам биобанка, другие ученые также смогут пользоваться его образцами, если предоставят управляющему комитету достаточно убедительные доводы.

Хотя сегодня заявки на биоматериалы, собранные в исследовании ALTTO HER2, принимаются только от его участников, Дебора Фумагалли, научный консультант Международной маммологической группы, подтверждает, что в конечном итоге этот биобанк станет открытым. «Участники ALTTO HER2 потратили слишком много времени и сил на это исследование, и будет справедливо дать им определенный период времени для исключительного пользования материалами биобанка, чтобы они смогли реализовать свои идеи. Однако наша конечная цель – открыть доступ к биобанку более широкому кругу специалистов, чтобы извлечь максимальную пользу из этих поистине бесценных данных».

Доктор Прунери предлагает ряд способов, которые позволят более эффективно использовать биоматериалы для научных исследований. Он считает, что если бы патологоанатомические отделения больниц могли стать биобанками – с надлежащим контролем качества, получением согласия на взятие образцов, анонимностью и обеспечением безопасности хранения данных, т. е. всем тем, что связано с понятием «биобанк», – материалы, полученные от 30 тысяч больных раком молочной железы, могли бы стать доступными для дальнейших исследований, проводимых в любой стране Европы. Центры могли бы использовать взносы за пользование образцами для

покрытия расходов, связанных с содержанием банка (оплата работы персонала и т. д.). Он также согласен с доктором Лакомбом в том, что необходим переход от традиционных клинических исследований к изучению множественных образцов, взятых у одного пациента на различных стадиях болезни и при появлении рецидивов. «Это новые возможности для таргетных исследований, которые можно осуществить только при наличии активно работающего биобанка».

### Биобанки, созданные по инициативе пациентов

Некоторые биобанки появились исключительно благодаря инициативе пациентов, которые заинтересованы в дальнейшем улучшении методов лечения и в дальнейших исследованиях. Когда в 2000 году Улле Олмс был поставлен диагноз «рак молочной железы», молекулярная биология опухолей и биобанки тканей только зарождались. Она стала одним из основателей фонда PATN – Patients' Tumour Bank of Hope (Банк надежды для онкологических больных), деятельность которого направлена на улучшение исследований и лечения этого заболевания. В биобанк PATN поступают образцы опухолей молочной железы из семи связанных между собой центров Германии. Там хранятся биоматериалы более 8300 пациентов, почти 6900 из которых – это свежемороженые образцы опухолевой ткани вместе с соответствующими образцами здоровой ткани, а также 15 тысяч образцов сыворотки крови. Помимо этого, в банке содержатся клинические данные пациентов, а часто – и данные, отражающие динамику их заболевания за последние несколько лет.

Биобанк не теряет связи с большинством пациентов и поддерживает исследование рака молочной железы, проводимые научными центрами и фармацевтическими фирмами. Его управляющий директор Тобиас Анценедер говорит: «С нами сотрудничают семь лучших центров по лечению рака молочной же-

лезы в Германии, которые проявляют большой энтузиазм в отношении нашей совместной работы. Каждый рад внести свой вклад в исследования и в формирование ресурсов для изучения этого заболевания. Гинекологи и патологи, работающие в центрах, связанных с PATN, выполняют всю работу по получению согласия на взятие образцов, их маркировке, сбору данных и предоставлению образцов в биобанк исключительно добровольно. Это большой плюс».

Активный защитник интересов пациентов Джейн Брессингтон способствовала созданию в Великобритании общенационального банка образцов гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО; gastrointestinal stromal tumour – GIST), после того как ее дочери был поставлен редкий диагноз – «детско-подростковая ГИСО дикого типа (PAWS-GIST)». Джейн была просто в ужасе, когда узнала, что это заболевание практически не изучается и в стране отсутствует банк образцов опухолевых тканей этого типа. Когда она отвезла свою дочь в США, где нашла нужных специалистов, врачи из британской больницы, лечившие девочку до этого, выслали в США образцы тканей, но весьма неохотно откликнулись на просьбу своих американских коллег выслать вторую партию образцов, когда это потребовалось. Джейн говорит: «Больных часто просят подписать согласие на использование их тканей для исследований. Обычно такие образцы хранятся в патологоанатомической лаборатории больницы, и чаще всего там они и остаются. Исследователь может получить эти материалы только от самих пациентов и только в тех случаях, когда пациенты в состоянии дать информацию о том, когда и где у них брали эти образцы. Мой личный опыт показывает, что это требует от пациента определенной решимости».

Поддержка врачей из Великобритании помогла Джейн Брессингтон создать общенациональный банк тканей ГИСО в Северном институте онкологических исследований в Ньюкасле, но оказалось,

что гораздо труднее организовать общенациональную сеть врачей, которые сотрудничали бы с этим банком. «Мне кажется, что когда выполняются подобные операции, хирург и пациент должны подписывать документ, который автоматически означает согласие на передачу образца опухолевой ткани в общенациональный банк ГИСО. Сейчас подобной практики не существует». У Джейн есть также план перенести биобанк из Ньюкасла в клинику Роял Марсден (Royal Marsden) в Лондоне, где лечится наибольшее число пациентов с таким заболеванием и есть свой биобанк.

### Как улучшить культуру обмена биоматериалами

Великобритания инвестирует средства в создание биобанков на государственном уровне. Британский биобанк — благотворительная организация, поддерживаемая Национальной службой здравоохранения, — хранит образцы крови, мочи и слюны 500 тысяч человек, которые дали согласие на последующее наблюдение за своим здоровьем. Еще один общенациональный проект, Genomics England (Геномика Англии), занимается секвенированием геномов 100 тысяч британцев, у половины из которых диагностирован рак, с целью поддержать усилия по разработке новых видов лечения и новых диагностических тестов. Для исследователей, представляющих как научные институты, так и фармацевтическую промышленность, доступны анонимные данные.

Однако огромная часть ценнейшего материала по-прежнему находится в распоряжении множества биобанков, принадлежащих различным организациям и исследовательским группам. В 2007 году Национальный институт по изучению рака предложил создать Британскую конфедерацию опухолевых биобанков, чтобы установить стандарты, включающие положение о коллективном использовании материалов и сотрудничестве. Оно гласит: «Те, кто рабо-

тует с образцами тканей, должны использовать их или делать их доступными для использования другими в интересах всего общества, а не только в собственных интересах или в интересах своих организаций».

Дерек Стюарт, защитник интересов пациентов и первый председатель Конфедерации, говорит: «Если мы финансируем биобанк из государственных или благотворительных средств, то лично я считаю неприемлемой ситуацией, когда его образцы недоступны тем, кто в них нуждается. Если вы получаете финансирование, вы несете ответственность за то, чтобы ваша деятельность была направлена на благо пациентов и всего общества».

В 2011 году Национальный институт по изучению рака и Британский совет по медицинским исследованиям опубликовали документ под названием «Взгляд британских финансирующих организаций на использование биоматериалов человека». Согласно ему исследовательские группы должны иметь возможность контактировать с координаторами других научных или клинических исследований, в результате которых уже собраны высококачественные клинические данные, а не тратить ресурсы на сбор аналогичных материалов. Если исследователи собирают образцы тканей, то они должны получить согласие от больных, чтобы иметь возможность использовать эти образцы для широкого спектра исследований и обеспечить доступ к ним через открытый каталог. В документе сказано: «Необходимо, чтобы банк образцов было легко найти и он был доступен для использования в высококачественных, этически безупречных исследованиях».

В мае 2016 года появился первый британский каталог биобанков. Филип Квинлан, директор Центра координации и каталогизации биобанков (Tissue Directory and Coordination Centre), говорит, что сейчас они пытаются убедить 250–300 биобанков в Великобритании принять участие в этом проекте. «Мы

должны знать больше о том, что происходит. Ведь мы все еще находимся на стадии поиска возможностей для увеличения наших ресурсов».

### «Я считаю, что подписанное информированное согласие должно автоматически означать, что образец опухолевой ткани может быть передан в общенациональный банк тканей ГИСО»

В конечном итоге основной целью является улучшение доступа к материалам, хранящимся в биобанках. «Люди проявляют невероятную щедрость и не ставят дополнительных условий, когда сдают свои биоматериалы. Поэтому наш долг — обеспечить их эффективное использование; не использовать их — значит злоупотреблять доверием людей.

Если людям необходимо зарезервировать их для какого-то определенного исследования, это хорошо. Но в дальнейшем возникает необходимость убедиться в том, что эти образцы используются именно для тех целей, для которых они были собраны».

Центр координации также работает с компаниями, которые создают программное обеспечение для улучшения технических возможностей биобанков делиться своими материалами. «Если биобанк готов к этому, это должно быть не сложнее, чем сделать клик мышью».

Технические и логистические трудности, связанные с обменом материалами, разумеется, неизбежны, но не должно быть никаких отговорок по поводу невозможности обмена данными, полученными в результате использования этих материалов, и здесь необходимо изменить саму культуру отношений. Большинство биобанков просят исследователей сообщать им о качестве предоставленных биоматериалов, но лишь немно-



гие просят сообщить о результатах исследования или готовы обрабатывать эту информацию. Однако биобанки оказывают определенное давление на исследователей с целью добиться, чтобы их результаты были обнародованы. Genomics England, например, заявляет, что «доступ к материалам обойдется исследователям дешевле, если они сделают свои результаты доступными для других».

Лигия Красиун из Института Жюль Борде считает, что исследователи, которые не будут публиковать свои результаты, не должны в дальнейшем так легко получать доступ к материалам биобанков.

В Мюнхене Тобиас Анценедер говорит: «РАТН неизменно поощряет публикацию результатов. Я, например, всегда спрашиваю исследователей, где и когда они собираются публиковать свои результаты. Как биобанк, основанный пациентами, РАТН заинтересован в том, чтобы его данные использовались как можно больше».

### Научное сотрудничество

Этап сбора данных для «Атласа ракового генома» заканчивается в 2016 году, и руководитель проекта Жан-Клод Зенклузен считает одним из важнейших результатов этой работы создание возможностей для научного сотрудничества, которое позволит исследователям разрабатывать модели и изучать те вопросы, о которых они и подумать не могли, когда проект только начинался.

Мартина Пиккар говорит, что такой вид командной работы — редкость в медицине, где профессиональная репутация очень часто зависит от публикаций, а сотрудничество не особенно популярно: войти в число «и другие» в списке авторов статьи мало что значит для карьеры.

Ситуация немногим лучше и в Северной Америке. К Лиллиан Сиу, руководителю первой фазы программы, осуществляемой в Клинике принцессы Маргарет в Торонто (Канада), недавно обрати-

лись с просьбой помочь Национальному институту рака и фармацевтической компании разработать антитело к биомаркеру редкого вида лимфомы. Задача была срочным, а биобанки неохотно позволяют использовать редкие опухолевые образцы для доклинического анализа. После двух десятков безуспешных звонков в различные патологоанатомические лаборатории доктор Сиу была вынуждена купить образцы для предварительного тестирования в интернете. «Жаль, что где-то есть масса данных и тысячи образцов, а мы так и не сделали коллективной попытки создать единый биобанк. Если бы мы подумали об этом много лет назад, мне не пришлось бы прилагать столько усилий, чтобы найти редкий образец».

В презентации, подготовленной для Программы оценки противоопухолевой терапии в Мэриленде, Лиллиан Сиу подчеркнула важность создания биобанков для повышения скорости и эффективности работы в рамках Сети клинических исследований экспериментальных видов терапии (Experimental Therapeutics Clinical Trials Network — ETCTN), учрежденной Национальным институтом рака и его партнерами для оценки новых видов лечения. Она настаивает на создании виртуального биобанка с каталогом опухолевых образцов, полученных участниками Сети, с их гистологическим и молекулярным генотипом, с четкими указаниями о том, как получать образцы, включая условия, при которых можно отступить от этических соображений. Она также подчеркивает необходимость включения в биобанк редких опухолей и делает акцент на стабильности работы, которая часто является проблемой, особенно для тех биобанков, которые обслуживают широкую сеть, а не отдельные клинические исследования. «Вы можете делать все необходимое, но если у вас нет биобанка, у вас нет ничего. Нам нужно подумать о том, как организовать эту работу так, чтобы она была постоянной. Для этого необходима офи-

циальная финансовая поддержка. Иначе ничего не получится».

Тем временем Дени Лакомб продолжает отстаивать точку зрения EORTC по поводу сотрудничества вокруг общей платформы для сбора биологических и клинических данных, по очереди ведя переговоры с «большой четверкой» основных заинтересованных организаций в Европе: Европейским агентством по лекарственным средствам, Европейской федерацией ассоциаций фармацевтической промышленности, Европейской комиссией и Инициативой инновационной медицины.

Пока признаков прорыва в этой области нет. «Чрезвычайно трудно добиться столь существенных изменений, поскольку они требуют от людей более широкого взгляда на ситуацию. Но работа идет, и переговоры продолжаются. Еще не все осознали необходимость изменения устоявшегося порядка».

В настоящее время проект СПЕСТА насчитывает около 1000 больных с диагнозом «колоректальный рак», 150 — «рак легкого» и сейчас набирает пациентов с меланомой, опухолями нервной системы и редкими опухолями. Это постоянное движение вперед, но Лакомб сравнивает ситуацию в Европе с исследованием NCI-MATCH в США, в котором лечение 5000 онкологических больных будет базироваться на создании индивидуального молекулярного профиля их опухолей. При поддержке Сети клинических исследований Национального института рака MATCH потребовалось всего четыре месяца, чтобы обеспечить первоначальный набор пациентов и начать основную фазу набора в конце мая 2016 года. Лакомб говорит, что NCI-MATCH вызывает доверие, поскольку является независимым и имеет поддержку надежных правительственных органов. «Этот проект является и наглядным, и очень успешным. Они проводят множество исследований, и проводят их эффективно. А мы, я думаю, сейчас платим определенную цену за разобщенность Европы». ■



# Чем объяснить разницу в выживаемости больных раком между европейскими странами?

Более чем через 15 лет после запуска проекта Eurocare стало очевидно, что Великобритания и Дания сильно отстают от своих западных соседей-партнеров; обе страны продолжают борьбу и стараются вырваться вперед. Марк Бейшон ищет пути решения этой проблемы

**Е**urocare — крупнейшая серия популяционных исследований, в которых сравнивается выживаемость пациентов с диагнозом злокачественной опухоли в разных европейских странах, — заставила обратить серьезное внимание на качество онкологической помощи в Европе за последние два десятилетия.

Пятое из этой серии исследований, включающее 21 миллион онкологических диагнозов из 116 онкологических регистров 30 европейских стран, впервые демонстрирует существенные различия в показателях выживаемости с классификацией по типу опухоли. Кроме того, в исследовании введено понятие «напрасная смерть», т. е. смерть, которую можно было бы предотвратить с помощью ранней диагностики и надлежащего лечения, — и это дает политикам и защитникам интересов пациентов ос-

нования требовать реорганизации онкологических служб, плохо справляющихся со своими обязанностями.

Для Великобритании, например, плохая статистика выживаемости, по данным исследования Eurocare-2, оказалась настоящим шоком, поскольку эта страна всегда считала себя одним из лидеров в области лечения рака (см.: *Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE study. IARC Scientific Publications. № 132*). Результаты исследования, свидетельствующие о том, что продолжительность жизни онкологических больных в Англии и Шотландии стабильно ниже среднеевропейских показателей, заставили правительство и Национальную службу здравоохранения принять совершенно новый план борьбы с раком.

Дания, еще одна страна, оказавшаяся в списке «отстающих», отреагировала аналогичным образом, впервые разра-

ботав государственную стратегию по лечению онкологических заболеваний. В Германии в 2003 году была внедрена система сертификации специализированных клиник по лечению рака молочной железы: отчасти это было реакцией на плохие показатели, зафиксированные в отчете Eurocare.

Несмотря на то что исследования Eurocare, несомненно, явились стимулом для принятия важных инициатив в политике здравоохранения, остается неясным, привели ли они в действительности к улучшению результатов лечения.

Уменьшение значительной разницы в продолжительности жизни онкологических больных между странами Западной Европы и странами Восточной и Центральной Европы в первое десятилетие XXI века должно было бы свидетельствовать о том, что это действительно так.



Тем не менее неудовлетворительная статистика Великобритании и Дании повторяется в отчетах уже нескольких исследований серии Eurocare, включая Eurocare-5, данные которого были опубликованы в конце 2013 года (<http://tinyurl.com/eurocare-5>).

Попытки проанализировать, почему это происходит, заставили сосредоточить внимание, во-первых, на достоверности представленных результатов, а во-вторых, на необходимости получения дополнительных данных, которые могли бы помочь пролить свет на то, что именно скрывается за разницей в показателях выживаемости. В этом смысле большие надежды возлагаются на единую систему онкологической информации, которая должна появиться в Евро-

пе в ближайшие несколько лет, и первый шаг в этом направлении уже сделан — интерактивная система визуализации таких показателей, как заболеваемость, распространенность и выживаемость, будет доступна уже к концу 2016 года (см. текст в рамке).

### Можно ли доверять данным?

Специалисты из Национального института рака в Милане и Итальянского национального института общественного здоровья в Риме, проводящие исследования Eurocare, последовательно отмечают в своих публикациях как ограничения, так и преимущества своих исследований, поэтому при интерпретации их данных разночтений возникать

не должно. При обобщении результатов Eurocare-5 был подчеркнут ряд проблем. Во-первых, это неожиданно высокие показатели выживаемости, которые некоторые страны демонстрируют в отношении высокозлокачественных форм рака, которые обычно быстро приводят к летальному исходу; во-вторых, неразбериха с классификацией опухолей по гистологическим типам (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого); в-третьих, это давно признанная проблема влияния скрининга на растущие показатели заболеваемости и выживаемости за счет гипердиагностики и систематической ошибки, связанной с наличием временного промежутка между постановкой диагноза при проведении скрининга и появлением

### Европейская система онкологической информации (ЕСОИ)

ЕСОИ — это совместный проект Объединенного исследовательского центра Европейской комиссии и Европейской сети онкологических регистров (ЕСОР). Цель этой системы — обеспечить европейские страны перечнем показателей, которые можно будет использовать для сравнения данных различных регистров и анализа динамики с течением времени.

Первый шаг — создание интерактивной системы визуализации уже опубликованных сводных анонимных данных по таким показателям, как заболеваемость, распространенность и выживаемость. Кроме того, европейский проект Eurochip уже предлагает возможный расширенный перечень показателей для сравнения; еще некоторые показатели находятся в стадии разработки и со временем могут дополнить существующий список.

По сути, этот проект предназначен для того, чтобы объединить подробные персональные данные из клиник и регистров с обобщенными демографическими/социально-экономическими данными и данными систем здравоохранения.

Особое значение имеет точная персонализированная информация, которая может помочь сделать шаг от простого описания к эффективной интерпретации и практическому использованию данных об онкологических заболеваниях (высокоточные исследования начались с базы данных Eurocare, в которой классификация пациентов была произведена на основе более детальной клинической информации; сейчас аналогичные исследования проводятся в рамках проектов Ega-Net Transcan-2 Highcare и Rarecare — по редким опухолевым заболеваниям).

• **Профилактика** — потребление овощей и фруктов, курение, индекс массы тела, физическая активность, потребление алкоголя, пребывание на солнце без защиты (по данным таких источников, как European Health Interview Survey, EHIS — Европейский обзор состояния здоровья на-

селения на основе личного опроса, а также новых источников информации, например по эпизодам и характеру пребывания на солнце).

• **Скрининг** — маммография, мазок по Папаниколау (пап-тест), скрининг колоректального рака (данные EHIS и официальные отчеты по странам).

• **Лечение и клинические аспекты** — оборудование для лучевой терапии, КТ/ПЭТ/МРТ, выполнение хирургических процедур (гистерэктомия, простатэктомия, органосохраняющие операции/мастэктомия и т. д.), определение стадии заболевания, соблюдение протокола лечения, отсрочка лечения (данные Eurostat, Eurochip, Организации экономического сотрудничества и развития — OECD; плюс новые источники по стадиям заболевания, клиническим руководствам и отсрочкам лечения).

• **Макросоциальные и экономические переменные** — затраты на здравоохранение (в процентах от ВВП), антитабачное законодательство, стоимость лечения онкологических больных (данные Eurostat и ВОЗ; стоимость лечения будет включена впервые).

• **Эпидемиология и регистрация онкологических заболеваний** — охват регистрации, заболеваемость, выживаемость, распространенность, смертность (данные Международного агентства по изучению рака — IARC, и исследований Globocan/ECO, Eurocare, Haemacare, Rarecare, Europrevail, Eurostat).

*С информацией о предварительных проектах можно ознакомиться на сайтах Европейской сети онкологических регистров — [www.encl.eu](http://www.encl.eu) и Европейской обсерватории рака (ЕСО) — [www.eco.iarc.fr](http://www.eco.iarc.fr); подробности уже завершеного проекта, посвященного показателям состояния онкологической помощи, — на сайте [www.tumori.net/eurochip](http://www.tumori.net/eurochip).*

клинических признаков болезни. Последнее часто встречается при раке предстательной железы, молочной железы и, в особенности, меланоме. Кроме того, картину может исказить тот факт, что данные поступают преимущественно из онкологических регистров более экономически развитых областей страны (в отчете упоминаются Италия и Бельгия).

Но самым существенным ограничением можно считать отсутствие данных об основных прогностических факторах, таких как стадия заболевания на

момент постановки диагноза и лечение. Без этих параметров невозможно полностью оценить причины существующих различий в показателях выживаемости. Сегодня эта информация доступна лишь в отдельных случаях, поскольку онкологические регистры не проводят систематический сбор клинических данных, но даже если они это и делают, данные о стадии варьируют в разных странах, что является еще одним барьером (например, из 116 включенных в Eurocare-5 онкологических регистров 43 предоставили данные о стадии рака мо-

лочной железы, и только 12 — о стадии рака предстательной железы).

Еще одним недостатком можно считать то, что Eurocare является ретроспективным исследованием и регистрирует показатели пятилетней относительной выживаемости больных, которым онкологический диагноз был поставлен более чем 14 лет назад. Последний анализ, опубликованный в 2013 году, охватывает период с 1999 по 2007 год, а за время, прошедшее между последним годом, за который были собраны данные, и их публикацией, многое могло измениться и в системах

здравоохранения, и в клинических протоколах. (Исследование Eucogare-6 будет анализировать прогноз для больных, которым диагноз был поставлен с 2005 по 2012 год, с последующим наблюдением до 2013 года, что позволит уменьшить разрыв между данными, полученными во время регистрации диагноза, и данными на момент публикации.)

Что касается достоинств, то в Eucogare-5 в определенной степени учтена критика, высказанная в адрес предыдущих версий и касающаяся недостаточного популяционного и территориального охвата. «В это исследование включены онкологические регистры Болгарии, Эстонии, Латвии, Литвы и Словакии», — сообщает коллектив исследователей Eucogare-5. Кроме того, увеличен популяционный охват в других странах: с 1 до 23% в Германии, с 34 до 100% в Нидерландах, с 8 до 100% в Чехии, с 43 до 77% в Португалии и с 27 до 36% в Италии.

Что касается Eucogare-4, результаты которого были опубликованы в 2007 году, то некоторые критические замечания, высказанные в то время, кажутся сейчас необоснованными, особенно замечания о качестве данных и недостаточном охвате.

Увеличение популяционного охвата в таких странах, как Германия, не повлияло на показатели выживаемости, в то время как в Чехии увеличение охвата до 100% населения сопровождалось увеличением выживаемости.

Исследователи Eucogare объясняют, что при работе с базами данных они используют строгие критерии контроля качества, однако указывают: даже если предположить, что в онкологических регистрах присутствует большое количество ошибок, это все равно не объясняет различий между Великобританией и другими европейскими странами такого же экономического уровня (на этот счет было проведено так называемое симуляционное исследование).

Вполне естественно, что онкологи выступают в свою защиту, и, безусловно,

есть еще много вопросов относительно того, насколько применимы полученные данные. Однако в Великобритании результаты и сделанные на их основании выводы Eucogare-5, свидетельствующие об отставании страны от других западноевропейских стран (пусть и не столь значительном по некоторым видам рака), не вызывают сомнений.

### Узнать больше

Настоящая задача заключается в том, чтобы выяснить причину подобного явления и предпринять шаги для исправления ситуации. Для многих ключ к проблеме лежит в том, чтобы «копнуть глубже» и получить более ясное представление об определенных аспектах онкологической помощи и результатах лечения.

Авторы Eucogare дают достаточно широкое вероятное объяснение различиям между европейскими странами, которое включает «различия в определении стадии заболевания на момент постановки диагноза, доступность качественной медицинской помощи, различную интенсивность проведения диагностических процедур и скрининга, а также различия в биологии самих опухолей». Кроме того, определенную роль могут играть социально-экономические факторы, образ жизни и общее состояние здоровья населения в той или иной стране.

Они также упоминают данные анализа, проведенного в Великобритании, с целью объяснить неудовлетворительные для страны результаты — в особенности отмечается роль поздней диагностики (это также является возможным фактором в Дании, по крайней мере для рака легкого). Степень доступности и качества лечения можно также отнести к числу факторов, снижающих британские показатели: по данным исследования, пожилые женщины в Англии чаще получают лечение, не соответствующее стандартам, чем более молодые пациентки.

Ричард Салливан из Института онкологической политики при Королевском колледже Лондона считает, что для того,

чтобы найти ответы, необходимо глубоко проанализировать имеющиеся данные и происходящие процессы. «Эпидемиологические данные абсолютно необходимы — нам нужны сведения о заболеваемости, распространенности отдельных видов рака, выживаемости и смертности, чтобы иметь возможность сделать выводы о работе систем здравоохранения. Но мы должны проникнуть глубже, чтобы понять, что стоит за разницей в показателях, сделав, например, поправку на стадию заболевания на момент диагностики.

Наиболее прогрессивные страны, такие как Нидерланды, способны использовать полученные данные для разработки качественных систем онкологической помощи с учетом всех факторов, вплоть до объема хирургических процедур, выполняемых в одной клинике, количества фракций облучения и т. д.»

Однако все это во многом зависит от ответственных лиц, в чьи руки попадают данные и которые принимают решения относительно организации онкологических служб и расстановки приоритетов, добавляет он. В странах, где нет четкого регулирования этих вопросов, особенно в Восточной Европе, большая часть информации просто оказывается «за бортом». «Поскольку объективные данные отсутствуют, люди могут заявлять все, что хотят, и при этом не нести ответственности за свои слова. Проблема состоит еще и в том, что эпидемиологические исследования часто плохо финансируются — ведение регистров не так привлекательно, как некоторые другие вещи, скажем, фармакология», — говорит доктор Салливан.

«Некоторые страны, например Греция, вообще не имеют государственных популяционных онкологических регистров или реализуемых планов по борьбе с раком. Несмотря на то что Eucogare позволяет моделировать данные по регионам и популяционным группам, у нас часто отсутствует достоверная информация, в том числе по экономическим и законодательным вопросам, ко-

торая необходима, чтобы планировать и осуществлять онкологическую помощь», — добавляет он.

### На каком этапе Великобритания совершила ошибку?

Каждая из четырех исторических частей, составляющих Великобританию, имеет свою систему здравоохранения, и, хотя многое сделано для развития специализированных онкологических служб, большая часть онкологической помощи все еще осуществляется в больницах общего профиля; кроме того, системы здравоохранения постоянно подвергаются реорганизации и реформированию в соответствии с фискальной политикой, отмечает доктор Салливан.

Недавний отчет целевой рабочей группы по онкологическим заболеваниям, посвященный Англии и определяющий стратегию развития до 2020 года, — «Достижение результатов мирового уровня в лечении рака» — еще раз ссылается на международные данные, отмечая, что разрыв между странами сопоставимого экономического уровня, в которых отмечены наиболее высокие (Австралия, Канада и Швеция) и самые низкие (Англия, Северная Ирландия, Уэльс и Дания) показатели выживаемости, в основном сохраняется (исключение составляет рак молочной железы).

### «Ответственные лица постоянно ссылаются на то, что у них нет ни опыта, ни времени, чтобы нормально укомплектовать онкологические службы»

В отчете признается, что заболеваемость раком выше среди малоимущего населения, однако различия в годичной выживаемости между территориальными подразделениями Национальной службы здравоохранения нельзя объяснить только уровнем бедности

(хотя определенные социальные факторы, безусловно, важны — например, более высокая заболеваемость тройным негативным раком молочной железы среди женщин афроамериканского происхождения). Отчет также цитирует Eucosage-5, в котором говорится, что качество лечения становится все более важным фактором в объяснении различий между странами.

Организация работы онкологических служб ведется фрагментарно, и, по заявлению рабочей группы, «ответственные лица постоянно ссылаются на то, что у них нет ни опыта, ни времени, чтобы нормально укомплектовать онкологические службы, требования к которым к тому же быстро меняются по мере развития научно-технического прогресса». На аналогичные проблемы ссылается и глава Датского онкологического общества.

Английская рабочая группа дает ряд вполне стандартных рекомендаций, таких как концентрация усилий на раннем выявлении онкологических заболеваний, замена устаревшего оборудования для лучевой терапии, создание национальной службы молекулярной диагностики. Однако, вероятно, одно из наиболее интересных предложений — введение более четкой системы измеряемых показателей, которая позволила бы сделать более мобильной обратную связь посредством своего рода «панели мониторинга», включающей регулярно обновляемые данные по важнейшим статистическим параметрам онкологической службы, что может помочь упростить всю процедуру работы с данными.

Доктор Салливан согласен со всеми рекомендациями, но, по его мнению, такие отчеты чаще всего составляются людьми, находящимися внутри системы, а не независимыми экспертами, и проблема заключается в том, что сама система «сопротивляется» решению действовать исходя из полученных данных. В качестве примера он приводит исследование, проведенное группой Хенрика Мёллера из Королевского колледжа Лондона, которое продемонстри-

ровало, что английские клиники, выполняющие большой объем хирургических вмешательств по поводу немелкоклеточного рака легкого, обслуживают большее число пожилых пациентов с низким социально-экономическим статусом и большим количеством сопутствующих заболеваний — и, тем не менее, добиваются лучшей выживаемости.

«Однако, несмотря на это, мы, по-видимому, не способны консолидировать работу всех подразделений торакальной хирургии в Англии», — говорит доктор Салливан.

Подобные исследования вызывают особый интерес Ларса Холмберга, хирурга-маммолога и онкоэпидемиолога, который также работал в Королевском колледже Лондона, а сейчас, после возвращения в Швецию, является сотрудником регионального онкологического центра Уппсалы/Оребро.

Доктор Холмберг провел ряд эпидемиологических исследований, в которых он сравнивал выживаемость больных раком предстательной железы в Англии, Норвегии и Швеции (*Cancer Epidemiol.* 2012;36:e7–e12). По его мнению, международные сравнительные исследования имеют серьезные ограничения, и поэтому «было бы ошибкой, основываясь на них, делать далеко идущие выводы». Однако они предоставляют важные индикаторы, которые могут помочь проникнуть в суть проблемы и найти ее причины. «Может быть, не стоит продолжать проводить столь масштабные сравнительные исследования — возможно, следует ставить более конкретные задачи и вопросы относительно возможных медицинских вмешательств», — предлагает он.

Доктор Холмберг указывает, что попытки улучшить показатели, на основании которых проводится сравнительный анализ между странами, например добавление такого параметра, как стадия заболевания на момент диагностики, могут оказаться не особенно продуктивными из-за широких клинических вариаций даже при хорошем качестве

данных. Кроме того, пациенты, живущие в разных странах, которым диагноз был поставлен на более поздней стадии, могут получать неодинаковое по качеству лечение, и это, соответственно, может исказить результаты сравнительных исследований.

Работая в Великобритании, Холмберг имел возможность убедиться в том, что поздняя постановка диагноза, особенно в тех случаях, когда при своевременной диагностике излечение возможно, — это одна из причин столь плачевной онкологической статистики этой страны. Он также соглашается с другими экспертами, которые подчеркивают, что несоблюдение протокола лечения в случае с пожилыми пациентами может играть определенную роль. «Если сравнивать Англию и Швецию, можно проследить, что английские врачи не так часто рекомендуют активное лечение пожилым пациентам, хотя, возможно, сейчас ситуация изменилась», — говорит доктор Холмберг. Он считает, что менее агрессивное лечение может быть оправданно, только если такие пациенты в Англии имеют больше сопутствующих заболеваний — в этом случае нецелесообразно подвергать их стрессу, связанному с лечением.

### «Возможно, мы должны быть внимательнее и задавать больше специфических вопросов, касающихся тактики выбранного метода лечения»

Доктор Холмберг предполагает, что анализ оценки состояния больных старшего возраста перед назначением лечения врачами-гериатрами станет хорошим примером исследования, которое стоит провести в отдельных странах. «Будучи эпидемиологом, я убедился в том, что простой сбор данных часто переоценивается, а проверка гипотез — недооценивается», — считает он.

### Даже Швеции необходим глубокий анализ...

В Швеции существует прекрасная статистика по онкологическим заболеваниям. Благодаря обязательной регистрации всех онкологических диагнозов и клиническому аудиту лечебных учреждений Швеция находится среди стран — лидеров в борьбе со злокачественными опухолями. Но даже здесь наблюдается заметная разница между регионами и социальными группами, отмечает доктор Холмберг. Необходимо более глубокое планирование исследований, чтобы определить причины такого положения вещей. Холмберг упоминает шведский проект, связанный с клинической базой данных по раку предстательной железы — PCBaSe, — который, в частности, показал, что диагностическая оценка пациентов может различаться в зависимости от их социально-экономического статуса. «Представители обеспеченных слоев населения проходят более тщательную процедуру диагностики, — говорит он. — Это должно послужить основанием для проведения исследования внутри страны».

Похожая ситуация наблюдается и в отношении рака молочной железы. Шведские округа, в которых выявлены худшие результаты, отличаются от остальных, помимо прочего, интенсивностью проведения диагностических процедур. «Возможно, что пациентки с менее благоприятными исходами получали необходимое адекватное лечение, назначенное им на основании имеющейся информации, однако существует вероятность того, что эта информация была неверной или неполной», — считает Холмберг. Играет ли здесь роль социально-экономический статус? На этот вопрос еще предстоит ответить.

Степень и качество совместной работы врачей разных специализаций — еще один фактор, который, как полагает доктор Холмберг, также нуждается в изучении: «На мой взгляд, мы больше уделяем внимания хирургам и тому объему

Все глубже в поисках объяснений



Согласно статистическим данным, пожилые женщины в Великобритании имеют худшие показатели выживаемости, чем их ровесницы в соседних европейских странах. Если углубиться в причины этого явления, становится ясно, что жительницы Великобритании имеют меньше шансов получить лечение в соответствии с клиническими протоколами. Если пойти еще дальше и взглянуть на гериатрические оценки, можно сделать следующие выводы: либо они получают недостаточное лечение из-за необоснованных представлений о том, что их состояние здоровья не позволит им выдержать все положенные процедуры, либо это поколение британских женщин действительно более «хрупкое», чем в соседних странах, — в таком случае имеет смысл проведение менее агрессивного лечения.

операций, который они выполняют, и не обращаем внимания на работу всей команды врачей — от постановки диаг-

ноза до наблюдения за пациентами после их выписки из стационара. Нет смысла иметь большие клиники, если работа в них плохо скоординирована».

Авторы Eurocare добавляют, что исследование таких процессов, как организация медицинской помощи, является чрезвычайно важным, так же как и изучение качества жизни пациентов после лечения и анализ исходов, который рассматривает краткосрочные результаты лечения как суррогатные конечные точки для оценки выживаемости. Однако они подчеркивают и важность крупномасштабных сравнительных исследований, позволяющих получить общую картину выживаемости по регионам и отследить происходящие с течением времени изменения.

### Как заставить данные работать

Человек, которому легче всего будет резюмировать эту дискуссию, — Александр Каталинич, директор Института эпидемиологии рака Любекского университета в Германии. Он отвечает за региональный онкологический регистр земли Шлезвиг-Гольштейн, возглавляет Ассоциацию популяционных онкологических регистров в Германии, является председателем руководящего комитета ЕСОР и членом руководящего комитета Eurocare; кроме того, он один из членов команды, работающей над созданием ЕСОИ.

### «Нет смысла иметь большие клиники, если работа в них плохо скоординирована»

Александр Каталинич подтверждает, что исследование Eurocare было важным для Германии, поскольку стимулировало создание регистров, которые сейчас охватывают всю страну, а также принятие в 2013 году закона, согласно которому все регионы должны собирать и предоставлять как можно больше клинических

данных для получения информации надлежащего качества. Говоря о регистре земли Шлезвиг-Гольштейн, Каталинич подчеркивает, что он содержит полные данные для всего региона.

«Мы действительно используем наши данные, а не зарываем их в землю, как некоторые, — говорит он. — У нас хорошие контакты с клиницистами в нашем регионе, которые, несомненно, заинтересованы в благоприятных исходах для своих пациентов, и наш регистр помогает им анализировать качество работы их клиник. Бенчмаркинг — это возможность учиться на лучших примерах в атмосфере доверия; никто (и в первую очередь это касается руководства лечебных учреждений) не хочет, чтобы опубликованные в газетах данные о работе его клиники были хуже, чем у остальных».

В качестве примера международного сотрудничества можно привести совместный проект земли Шлезвиг-Гольштейн и соседней Дании, созданный для сравнения выживаемости больных с диагнозом «рак легкого». Результаты исследования показали, что те пациенты в Дании, которые прожили более шести месяцев после лечения, имели такие же показатели выживаемости, как и пациенты в Германии. Эти данные могли бы дать толчок к проведению исследования по проверке гипотезы о влиянии на выживаемость сопутствующих заболеваний (коморбидности), социально-экономических и других факторов — т. е. того типа исследования, о котором говорил Ларс Холмберг.

### «Бенчмаркинг — это возможность учиться на лучших примерах в атмосфере доверия»

Доктор Каталинич, однако, весьма оптимистично оценивает и возможности использования в качестве стратегического инструмента данных, полученных в крупномасштабных сравнительных исследованиях. ЕСОИ сформировалась из

различных общеевропейских проектов, таких как Eurocare, Eurocourse, посвященный развитию популяционных онкологических регистров, Eurochip, определивший перечень показателей для оценки состояния онкологической помощи, и, в особенности, из данных Европейского партнерства по борьбе против рака, возглавляемого Миленой Сант из команды Eurocare в Миланском национальном институте рака.

ЕСОИ предназначена для создания единой интерактивной платформы, позволяющей проводить сравнение данных по странам, возрастным и гендерным группам в определенный момент времени, оценивая такие показатели, как заболеваемость, смертность, распространенность и выживаемость с учетом дополнительных индикаторов здоровья населения и эффективности систем здравоохранения (см. информацию в рамке на с. 20). По словам доктора Каталинича, важно, чтобы система была жизнеспособной и постоянно поддерживалась в рабочем состоянии с помощью команды из Объединенного исследовательского центра Европейской комиссии в Италии, ответственного за ее разработку.

Еще многое предстоит сделать для анализа данных и обеспечения их качества; кроме того, проект должен высветить на карте Европы «белые пятна» — те регионы, где данные регистров недостаточны или совсем отсутствуют.

Одной из первых задач новой информационной системы будет опубликование данных по заболеваемости раком, что, по словам доктора Каталинича, может воплотиться в конкретные действия. «Страны смогут сравнивать показатели заболеваемости — так же, как сейчас мы сравниваем показатели выживаемости. Возьмем, например, колоректальный рак: если вы осуществляете мониторинг в тех регионах, где проводится скрининг, вы легко сможете увидеть, где заболеваемость снижается».

Еще одна цель системы — создание интерактивной базы данных, аналогичной проекту Nordcan, уже действующему в



Скандинавском регионе, штаб-квартирой которого является Международное агентство по изучению рака (IARC).

Такой проект дает пользователям возможность наблюдать тенденции заболеваемости и смертности на цветной анимационной карте Европы, перемещаясь с помощью цифрового слайдера из одного периода времени в другой. Эта информация может пролить свет, в частности, на то, как антитабачное законодательство повлияло на заболеваемость раком легкого, говорит доктор Каталинич.

В перспективе ЕСОИ должна сделать доступными даже индивидуальные данные, как, например, американская программа SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results – «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты»), которую можно использовать для проведения высокоточных исследований, например для изучения того, как соблюдение протокола лечения влияет на выживаемость или число произведенных мастэктомий.

Разумеется, такое возможно только при обеспечении высокого качества данных, считает доктор Каталинич, добавляя, что, несмотря на скептицизм со стороны некоторых, вполне реально собрать достаточное количество клинических данных, таких как, например, ста-

дия опухоли, которые поддаются сравнительному анализу.

Новый протокол сбора данных для Европейского исследования эпидемиологии рака уже утвержден, и в него включены такие пункты, как стадия заболевания при постановке диагноза и все виды назначаемого лечения. Таким образом, через несколько лет можно будет изучать зависимость заболеваемости и выживаемости от этих факторов (см.: ENCR's data call, 2015. [www.encl.eu/index.php/activities/2015-call-for-data](http://www.encl.eu/index.php/activities/2015-call-for-data)).

### Для чего нужны новые данные?

Поможет это Великобритании, Дании – или странам, показатели которых еще хуже, – получать ту информацию, которая необходима, чтобы справиться с проблемами, преследующими систему онкологической помощи в этих странах? Пока все указывает на то, что, скорее всего, нет.

С учетом всего комплекса проблем, в котором социальное неравенство и неравномерный доступ к имеющимся ресурсам могут быть решающими факторами, маловероятно, что попытки ликвидировать неравенство в отдельных сферах, таких как поздняя диагностика, доступ к новым лекарственным препаратам или стационарное лечение, что-то изменят.

Авторы Eurocare подчеркивают, что именно шаги, направленные на изменение всей системы, а не частичные меры, касающиеся отдельных групп пациентов, вероятно, в большей степени повлияют на выживаемость. Однако в будущем данные ЕСОИ могут сыграть важную роль в выдвигании гипотез, которые можно будет проверить в исследованиях того формата, на котором настаивает доктор Холмберг.

ЕСОИ может также обеспечить прекрасные возможности для аудита. Помимо того что она поможет организаторам здравоохранения сделать соответствующие выводы из пятилетних отчетов о выживаемости, она также сможет предоставить другую сравнительную информацию по целому ряду качественных показателей, которые обычно не включаются в данные онкологических регистров и доступ к которым теперь можно будет получить гораздо быстрее. Это позволит не только оперативно выявлять проблемы, но и вести мониторинг эффективности мер, принимаемых для решения этих проблем.

Руководители европейского здравоохранения должны быть заинтересованы в том, чтобы онкологические регистры собирали больше базовых клинических данных, поскольку это позволит использовать более широкий спектр показателей. ■



# Научно обоснованная профилактика — наиболее эффективное направление противораковой борьбы

Д.Г. Заридзе

В последнее время Европейская школа онкологии (ESO) уделяет большое внимание вопросам профилактики рака, несмотря на то что ее миссия — образовательная работа в области диагностики и лечения рака. В октябре 2015 года в Милане состоялась третья сессия созданного по инициативе ESO Мирового онкологического форума (World Cancer Forum), которая была посвящена профилактике. Форум проходил под лозунгом «Prevent-Preventable». В прошлом номере нашего журнала мы опубликовали статью о приоритетных направлениях профилактики рака и четвертое издание Европейского противоракового кодекса. Редактор оригинального англоязычного журнала *Cancer World* Альберто Коста в своей рубрике «От редактора» также призывает обратить более пристальное внимание на вопросы профилактики (см. *Cancer World*. 2016;72:3). Однако, несмотря на регулярные призывы сделать профилактику одним из приоритетных направлений, она все еще не становится объектом должного внимания и не получает необходимых

средств, как на национальном, так и на международном уровне.

Тем не менее регистрируемое в большинстве развитых стран снижение смертности от рака в значительной степени является результатом именно профилактики, как целенаправленной, основанной на научных данных, так и «спонтанной», обусловленной улучшением социально-экономического статуса населения, технологическим прогрессом и связанными с этими процессами изменениями в образе жизни населения. Наиболее ярким примером сказанного являются изменения методов хранения пищи, которые, в свою очередь, привели к значительному изменению качества питания и, в результате, к снижению заболеваемости раком желудка и смертности от него.

В связи с вышесказанным я решил рассказать читателям нашего журнала о динамике смертности от злокачественных новообразований (ЗН) в России (в сравнении с некоторыми другими развитыми странами) и попытаться объяснить причины ее снижения или роста.

В отличие от распространенного мнения, смертность от ЗН в России, как, впрочем, и в большинстве стран мира, снижается (рис. 1). В России это происходит в основном за счет снижения смертности от рака легкого. Снижается смертность и от рака желудка, рака гортани, рака пищевода. Наметилась тенденция к стабилизации смертности и даже к ее снижению для рака полости рта и глотки, рака толстой кишки и молочной железы (РМЖ). Растет смертность от рака шейки матки (РШМ) и простаты. Тем не менее Россия, наряду с большинством государств Центральной и Восточной Европы, входит в десятку стран с наиболее высокой смертностью от ЗН. В структуре смертности в России первые пять мест занимают рак легкого, рак толстой кишки, рак желудка, РМЖ и рак простаты. От этих форм рака в нашей стране ежегодно умирает 155 тысяч человек, что составляет 54% от всех смертей от ЗН.

Смертность от **рака легкого** среди мужчин снижается практически во всех развитых странах, включая Россию.

В то же время в ряде стран смертность от этой формы рака у женщин растет. Смертность российских женщин от рака легкого, не достигнув высоких показателей, характерных для большинства западных стран, начала снижаться, а затем стабилизировалась. На рис. 2 представлена динамика смертности от рака легкого в России, а также в Венгрии, Польше, Великобритании, США, Франции и Японии. Снижение заболеваемости и смертности от рака легкого у мужчин в некоторых западных странах началось значительно раньше, чем в России: в Великобритании – в 70-е годы XX века, в США – в 80-е годы. В России смертность от рака легкого как у мужчин, так у женщин начала снижаться в первой половине 90-х годов прошлого века.

Особого внимания заслуживает пример Великобритании. Именно в этой стране профессором Ричардом Доллом была впервые доказана причинная связь между курением и раком легкого. В этой же стране впервые были приняты меры по контролю курения, которые привели к значительному снижению распространенности этой привычки у мужчин уже в 60-е годы, а практически через два десятилетия – у женщин. В результате последовало снижение заболеваемости и, соответственно, смертности от рака легкого, в первую очередь среди мужского населения. В США, Франции и других западных странах снижение заболеваемости и смертности от рака легкого также произошло в результате снижения распространенности курения среди мужчин.

На рис. 3 представлена динамика смертности от ЗН в Великобритании. На графике слева видно, что у мужчин снизилась смертность от ЗН, причиной которых является курение. В то же время смертность от форм рака, не связанных с курением, практически не изменилась. График, расположенный справа, демонстрирует разницу в динамике смертности от ЗН у мужчин и женщин. У мужчин снижение смертности от ЗН

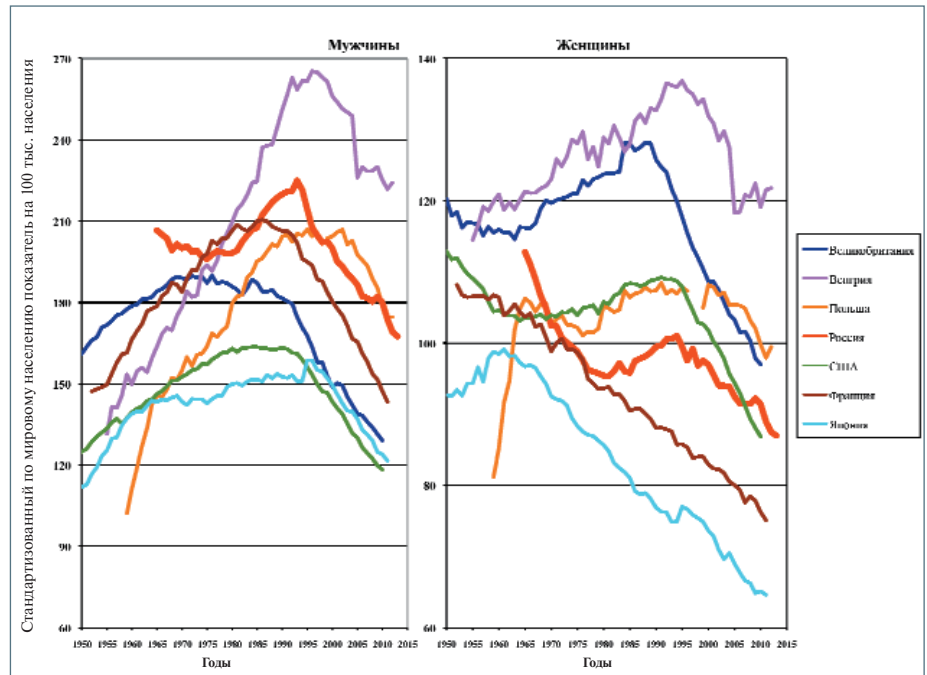


Рис. 1. Динамика смертности от всех ЗН

началось с 70-х годов, а у женщин – в 90-х годах прошлого столетия.

Распространенность курения в России остается все еще очень высокой и,

скорее всего, не снижается (рис. 4). Однако, если верить некоторым данным, небольшое снижение этого показателя все же намечилось, но это произошло

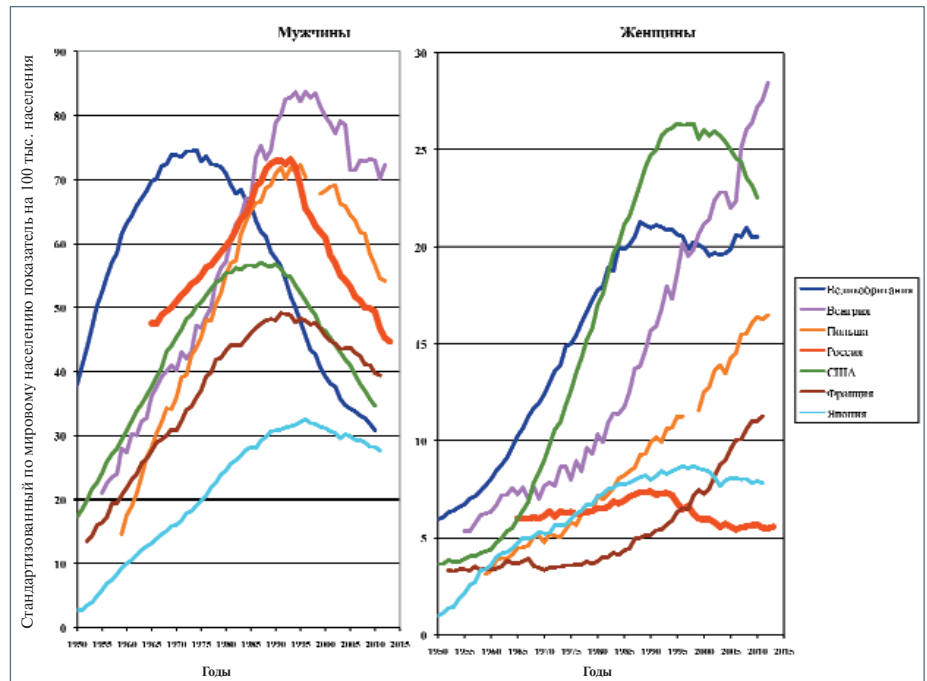
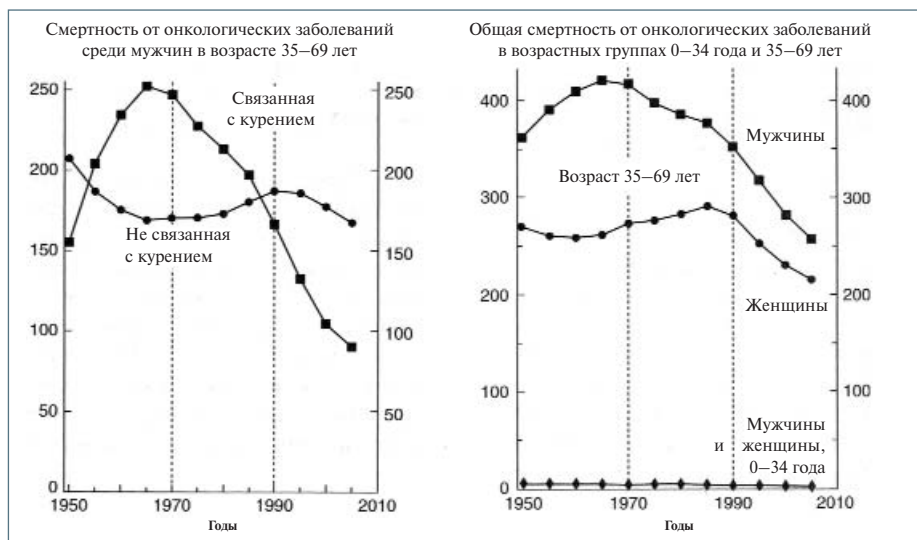


Рис. 2. Динамика смертности от рака легкого



**Рис. 3. Динамика смертности от причин, связанных с курением, в Великобритании в 1950–2005 годах (источник: Boyle P., Gray N., Hennisfield J., Sefrin J., Zatonski W. (editors). Tobacco: Science, Policy and Health. 2011)**

лишь недавно, три-пять лет назад. В то же время смертность от рака легкого в России снижается с начала 90-х годов прошлого столетия. Так что же привело к снижению смертности от рака легкого в России?

Вклад улучшения эффективности лечения в снижение смертности от рака легкого ничтожно мал, если он вообще

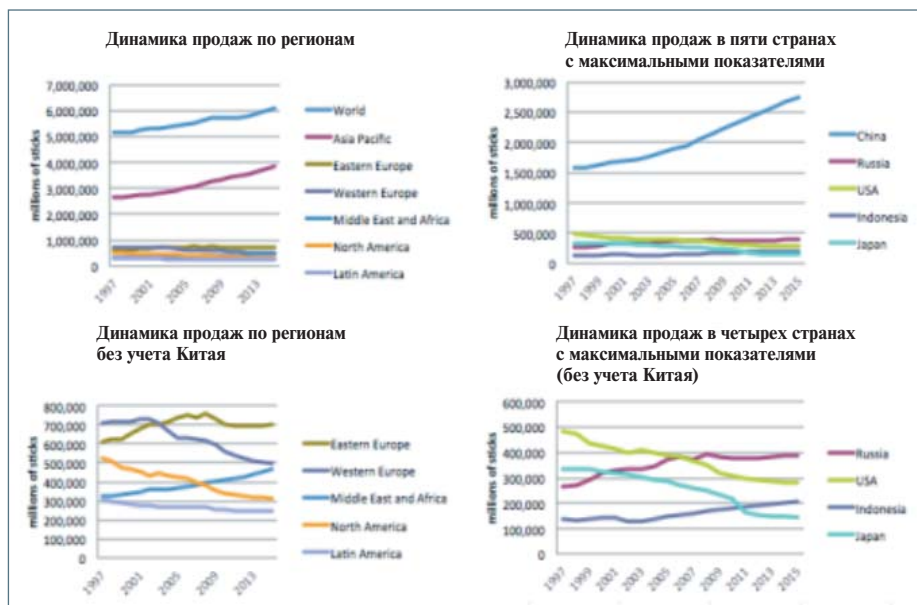
имеет место. Популяционная относительная пятилетняя выживаемость больных раком легкого, которая составляет в лучшем случае 10–15% по данным развитых стран, практически не менялась за последние два-три десятилетия.

**Снижение смертности от рака легкого в России произошло в результате изменения химического состава табачного дыма в си-**

**гаретах, потребляемых в нашей стране, а именно – снижения концентрации смолы.**

В 1985 году в Москве прошла Международная конференция с участием представителей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного агентства по изучению рака (МАИР) и известных европейских и американских эпидемиологов и онкологов, таких как Р. Долл и Р. Пето (Великобритания), У. Веронези и Ф. Беринно (Италия), Дж. Каллен, С. Стеллман и В. Хофман (США), S. Eckhard (Венгрия), М. Кунце (Австрия), М. Сорса (Финляндия), И.Т. Гао (Китай), П. Гупта (Индия), S. Tominaga (Япония) и директор МАИР Лоренцо Томатис (Италия). Всего в конференции приняли участие 40 делегатов из 18 стран.

Конференцией были приняты рекомендации из нескольких параграфов по снижению потребления табака, которые включали ограничение доступа несовершеннолетних к табачным продуктам, увеличение акцизов на сигареты, пропаганду здорового образа жизни и т. д. Кроме того, был принят дополнительный параграф, в котором было рекомендовано **добиться снижения в табачном дыме сигарет и папирос, производимых в Советском Союзе и импортируемых в страну, содержания смолы до 15 мг и никотина до 1,2 мг в расчете на одну сигарету.** Этот параграф вызвал споры и возражения некоторых участников конференции, в частности Лоренцо Томатиса. Однако точка зрения о необходимости снижения риска (если это возможно) победила. Ее поддержали большинство участников конференции включая Ричарда Долла и Ричарда Пето, и, конечно же, я, ваш покорный слуга (Давид Заридзе). Я и мои коллеги к тому времени провели химический анализ десятка марок советских и болгарских сигарет, производимых и реализуемых в нашей стране, и показали, что 90% из них относятся к сигаретам с высоким содержанием смолы (более 20 мг на одну сигарету), а 15% содержат свыше 30 мг смолы.



**Рис. 4. Динамика продаж сигарет по регионам и отдельным странам**

На основании этих рекомендаций в 1988 году Министерством здравоохранения был принят регламент о предельно допустимых уровнях (ПДУ) смолы в сигаретах и папиросах, производимых в нашей стране и импортируемых в нее. В результате было достигнуто снижение очень высоких концентраций смолы (более 30 мг на сигарету) до умеренных (15 мг), а далее – и до относительно низких (12 мг).

Мы с коллегами считали и продолжаем считать, что безопасных сигарет нет и быть не может. Но если мы можем уменьшить их канцерогенный эффект и в результате снизить заболеваемость и смертность от ЗН, мы должны это сделать. Мы оказались правы. Единственное объяснение резкого снижения заболеваемости раком легкого и смертности от него в нашей стране – изменение химического состава табачного дыма в сигаретах, а именно – уменьшение концентрации смолы в табачном дыме. Снижение смертности только от рака легкого сберегло жизнь как минимум двумстам тысячам россиян, а также многим десяткам тысяч граждан других бывших советских республик, в которых также снизилась смертность от этого практически неизлечимого заболевания (рис. 5).

Снижение в сигаретах, потребляемых в России, концентрации смолы, а соответственно, уровня канцерогенных веществ, входящих в состав смолы, скорее всего является причиной снижения заболеваемости **раком гортани** и смертности от него. Стабилизацию смертности от **рака полости рта и глотки** среди российских мужчин с начала 90-х годов прошлого века после выраженного роста также можно объяснить снижением уровня смолы в табачном дыме сигарет в России. Однако факторами риска рака полости рта и глотки, помимо курения, являются потребление крепких спиртных напитков и инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ). Потребление спиртных напитков с начала 90-х годов XX века в России увеличилось, выросла и частота ин-

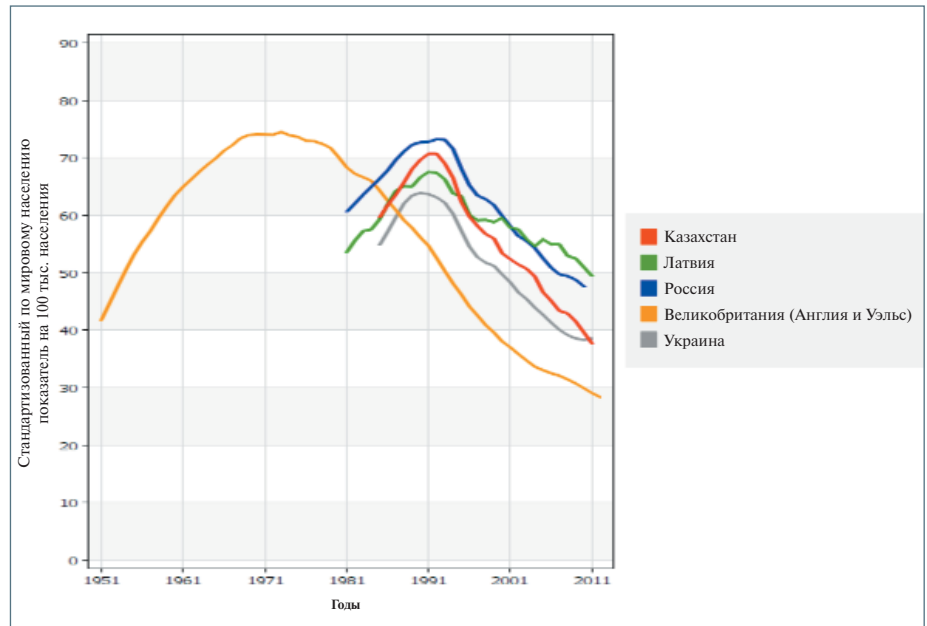


Рис. 5. Динамика смертности от рака легкого в странах, в прошлом входивших в состав Советского Союза, и в Великобритании. Данные IARC от 20.09.2016

фицированности ВПЧ, что, скорее всего, стало препятствием для снижения заболеваемости ЗН этой локализации, а соответственно и смертности от рака полости рта и глотки.

Смертность от **рака желудка** снижается с середины прошлого столетия во всех представленных на рис. 6 странах. Однако, скорее всего, это снижение началось еще раньше. Снижение смертности от рака желудка является последствием снижения заболеваемости. Эта положительная динамика не является результатом ни улучшения эффективности методов лечения, ни планомерной профилактики, основанной на данных научных исследований. Пятилетняя выживаемость больных раком желудка за последние три десятилетия несколько улучшилась, но, по данным развитых стран, она не превышает 25–30%. Однако улучшением выживаемости можно лишь частично объяснить снижение смертности, тем более что это снижение началось более 60 лет назад. Это «спонтанный» процесс, который является результатом улучшения социального и экономиче-

ского положения населения, технологического прогресса в пищевой промышленности, доступности и разнообразия продуктов питания. В частности, заболеваемость раком желудка снизилась в результате улучшения коммунальных и гигиенических условий, а именно – уменьшения скученности проживания. Это привело к снижению распространенности инфицирования *Helicobacter pylori*. Инфицированность *H. pylori* является доказанной причиной рака желудка и классифицирована МАИР как канцерогенный фактор для человека (группа 1). Использование в пищевой промышленности низких температур для хранения продуктов питания, а также широкое распространение домашних холодильников привели к снижению применения соли для консервации пищи, а соответственно, и к снижению ее потребления. И, наконец, изменение рациона питания в сторону увеличения потребления овощей и фруктов в результате их круглогодичной доступности также повлияло на положительную динамику заболеваемости раком желудка.

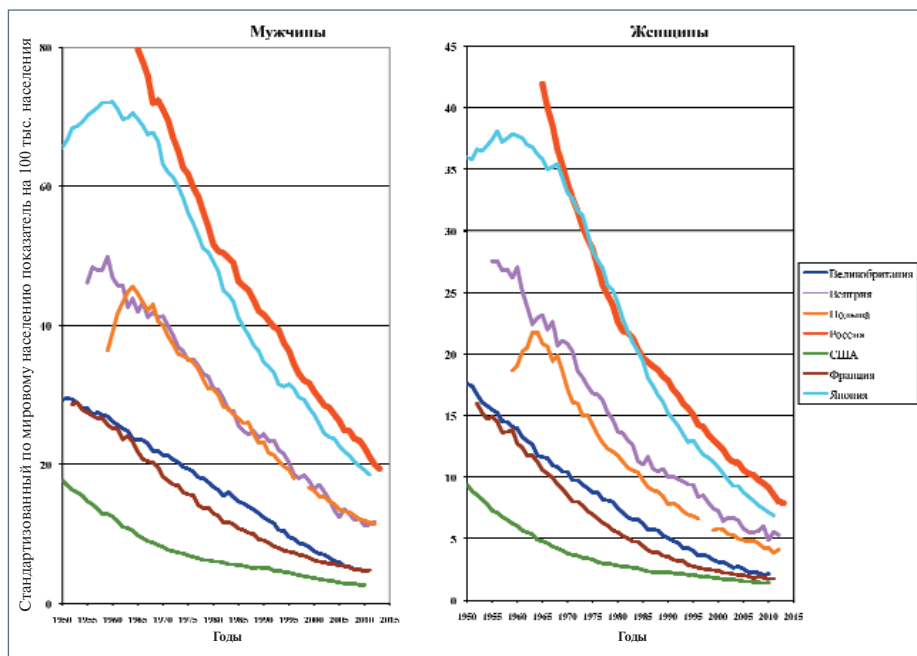


Рис. 6. Динамика смертности от рака желудка

Кривые смертности от рака желудка японских и российских мужчин (да и женщин) идут параллельно (рис. 6). Это косвенно указывает на схожесть причин, определяющих снижение

смертности в наших двух странах. Однако, как известно, в Японии широкое распространение получил скрининг рака желудка, который, по мнению японских авторов, и является основной при-

чиной снижения смертности от этого заболевания. В России же скрининг рака желудка никогда не проводился. Тем не менее, повторяю, динамика смертности от рака этого органа в двух странах практически одинакова. Эффективность скрининга рака желудка, проводимого в Японии, давно вызывала сомнения у западных ученых, так как она не была доказана в клинических исследованиях. Наше наблюдение еще раз подтверждает несостоятельность заявлений о том, что скрининг снижает смертность от рака желудка.

Смертность от **рака толстой кишки (ободочной и прямой)** снижается практически во всех странах, представленных на рис. 7. Эту тенденцию для большинства развитых стран (США, Великобритания, Франция, Япония) можно объяснить вторичной профилактикой, т. е. проведением в этих странах организованного скрининга (тестирование на скрытую кровь, сигмоидоскопия), в результате которого выявляются ранние формы рака или предраковые неоплазии — аденоматозные полипы. Показатель пятилетней выживаемости больных раком этого органа вырос до 66%.

В России смертность от рака толстой кишки стабилизировалась, а с 2010 года начала снижаться. Это тенденция является, скорее всего, результатом улучшения диагностики (не скрининга) и совершенствования методов лечения.

Нам достоверно известны основные факторы риска рака этого органа, а именно — избыточная масса тела и низкая физическая активность, питание, богатое мясом и обработанными мясными продуктами, бедное овощами и фруктами, чрезмерное потребление алкоголя. И, несмотря на то что Европейский кодекс и другие международные документы рекомендует откорректировать этот вредный, я бы сказал — «канцерогенный», образ жизни и его последствия, первичная профилактика рака толстой кишки, к сожалению, пока еще не очень эффективна. Мне кажется, что

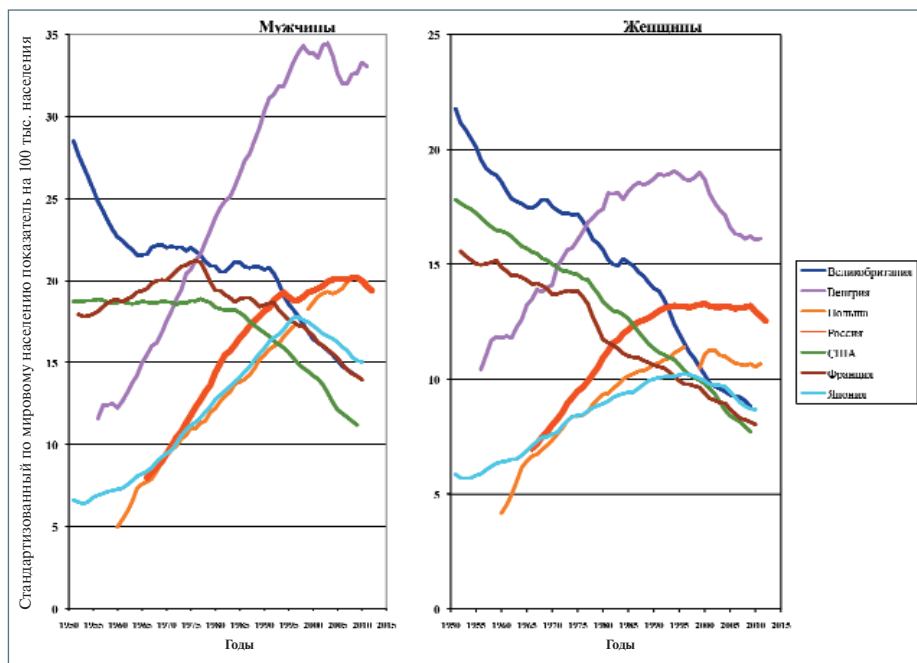


Рис. 7. Динамика смертности от рака толстой и тонкой кишки

на серьезное восприятие риска развития ЗН населением может повлиять широкое обсуждение в обществе и в СМИ информации о причинах развития рака. Например, то, что Международное агентство по изучению рака недавно отнесло обработанные мясные продукты (колбасу, ветчину и т. д.) к группе канцерогенных для человека (группа 1), а мясо – к группе вероятных канцерогенов для человека (группа 2а), должно найти отражение в рекомендациях по профилактике. К сожалению, об этом ничего не сказано и в Европейском кодексе.

В большинстве развитых стран, в том числе и России, отмечены рост заболеваемости **раком молочной железы** и снижение смертности от него (рис. 8). Заболеваемость РМЖ увеличивается в результате роста распространенности факторов риска среди женской популяции: избыточной массы тела и ожирения, высококалорийного питания, богатого животными жирами, репродуктивных факторов (поздние первые роды, раннее начало менструации и поздняя менопауза, применение гормонозаместительной терапии). Кроме того, рост заболеваемости в развитых странах принято объяснять массовым распространением маммографического скрининга, в результате которого диагностируются образования, которые без скрининга остались бы незамеченными.

Смертность от РМЖ в Великобритании, США, Франции начала снижаться с середины 80-х, в Венгрии и Польше – с 90-х годов прошлого столетия. В Японии смертность продолжает расти. В России смертность от РМЖ стабилизировалась и только с 2010 года начала снижаться.

Снижение смертности от РМЖ в первую очередь является результатом совершенствования методов лечения, в частности, применения гормонотерапии и современных методов лекарственного лечения, включая избирательную терапию. Кроме того, на снижение смертности, несомненно, повлияло увеличение доли ранних и интраэпите-

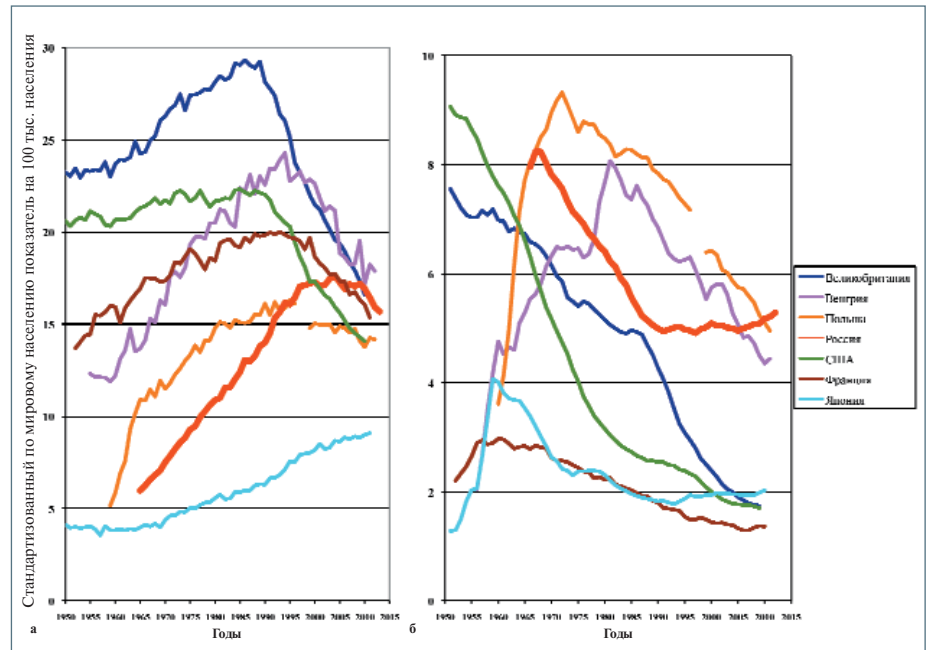


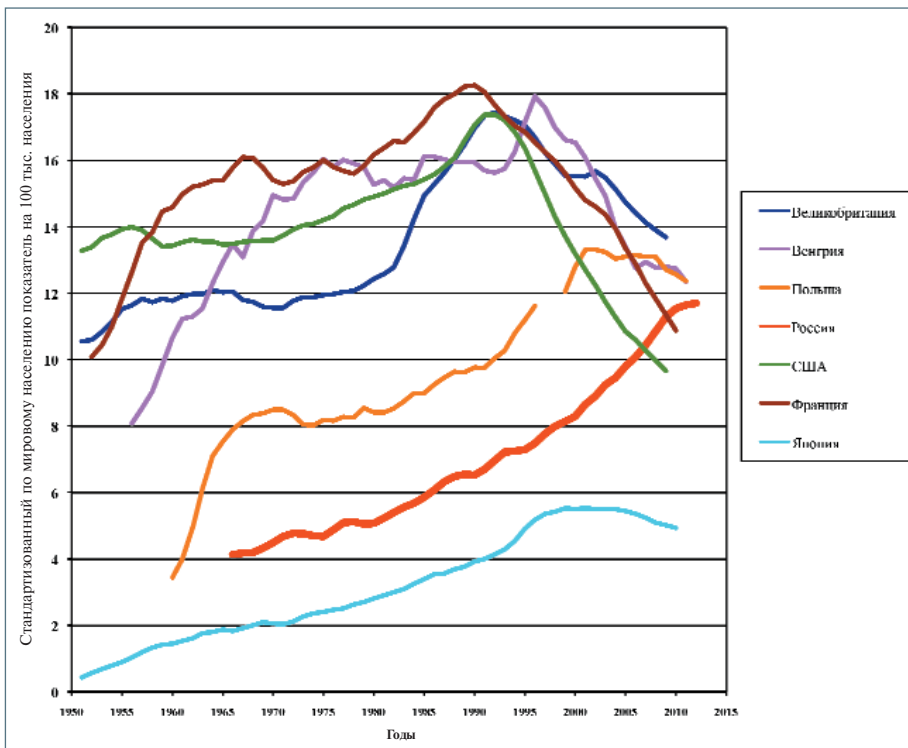
Рис. 8. Динамика смертности от РМЖ (а) и РШМ (б)

лиальных форм рака, которые выявляются в процессе организованного маммографического скрининга с контролем качества на основании рекомендаций ВОЗ и МАИР, который, как уже было сказано выше, получил широкое распространение в большинстве развитых стран. Пятилетняя выживаемость больных РМЖ растет. Наилучший показатель регистрируется в США, где он достигает 90%. Однако очевидно, что этот неоправданно позитивный показатель значительно завышен за счет выявленных при маммографическом скрининге образований, которые фактически не являются злокачественной опухолью. К сожалению, в настоящее время в нашем арсенале нет методов, позволяющих прогнозировать клиническое течение так называемых клинически незначимых форм рака. Однако об этой проблеме должны знать врачи, которые участвуют в скрининге, дальнейшем обследовании и лечении больных, у которых был выявлен рак.

Смертность от **рака шейки матки** снижается в большинстве развитых стран. В России смертность от РШМ снижа-

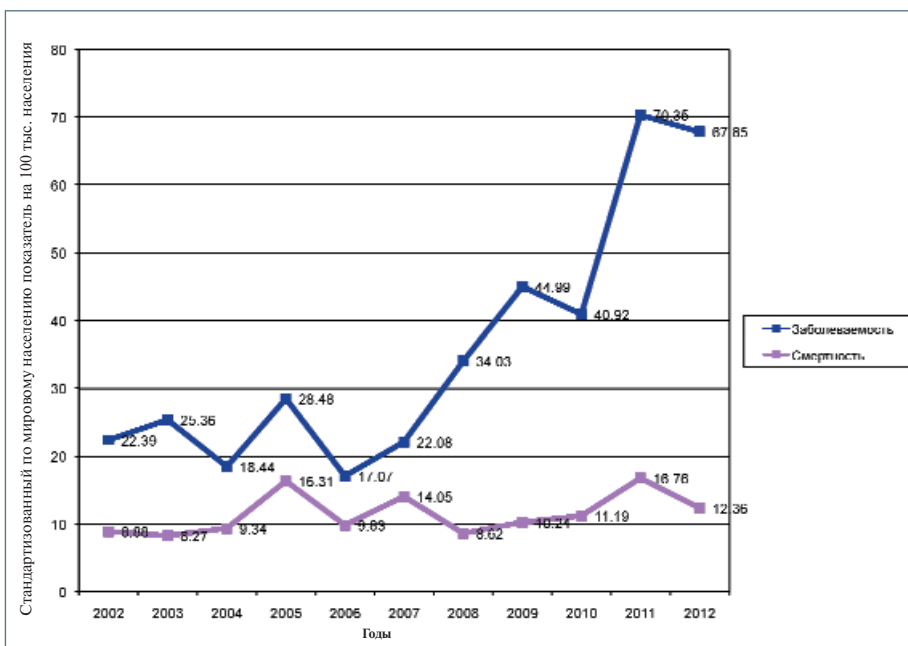
лась в период с начала 60-х до 90-х годов прошлого столетия. Однако затем смертность стабилизировалась, а в дальнейшем стала расти (см. рис. 8). Заболеваемость и смертность от РШМ в развитых странах снизилась в результате проведения массового организованного цитологического скрининга, который позволяет выявлять не только ранние формы рака, но и предраковые неоплазии, такие как CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) и рак *in situ*. Соответственно, отсутствие в России программ организованного скрининга привело к росту как заболеваемости РШМ, так и смертности от него. Попытки заменить организованный скрининг с контролем качества на основании рекомендаций ВОЗ и МАИР диспансеризацией населения вряд ли приведут к снижению заболеваемости и смертности от рака этого органа. Применение новых методов лечения на популяционную пятилетнюю выживаемость больных РШМ не повлияло.

Снижение смертности от **рака простаты** в развитых странах можно объяснить улучшением прогноза заболевания в ре-



**Рис. 9. Динамика смертности от рака простаты**

в результате совершенствования методов лечения (рис. 9). Пятилетняя выживаемость больных раком простаты в США выросла с 67% в 1977 году до 99% в 2011 году, т. е.



**Рис. 10. Динамика заболеваемости раком простаты и смертности от него в Сахалинской области Российской Федерации**

практически все больные раком простаты в США излечиваются. В улучшении выживаемости больных раком простаты важную роль играет и ранняя диагностика рака в результате скрининга на наличие простат-специфического антигена (ПСА-скрининга). Однако оборотной стороной медали ПСА-скрининга оказывается гипердиагностика, т. е. выявление образований, которые не имеют клинического значения и в отсутствие скрининга клинически никогда бы себя не проявили. Распространение массового ПСА-скрининга привело к резкому росту заболеваемости раком простаты. Особого внимания заслуживает динамика заболеваемости раком простаты в странах, в которых ПСА-скрининг получил массовое распространение (США, Канада, Австралия). В этих странах динамика заболеваемости, ее рост и снижение являются отражением скрининговой активности.

В России рост смертности от рака простаты, скорее всего, является результатом недостаточной эффективности лечения, а также выявления болезни на поздней стадии. Важно отметить, что рост заболеваемости раком простаты более выражен, чем рост смертности. За период с 1990 по 2012 год заболеваемость выросла с 8 до 32 на 100 тысяч населения, т. е. в четыре раза. За этот же период смертность выросла меньше чем в два раза — с 6,2 до 11,3 на 100 тысяч. На рис. 10, на котором представлена динамика заболеваемости раком простаты и смертности от него в Сахалинской области, видно, что заболеваемость раком простаты выросла в четыре раза за пять лет, с 2007 по 2011 год. Эти наблюдения указывают на то, что в России, так же как два с лишним десятилетия назад в США, рост заболеваемости раком простаты в значительной степени определяется ростом распространенности ПСА-тестирования.

## Заключение

Смертность от ЗН в России снижается. Снижение смертности от всех ЗН в мужской популяции определяют формы ра-



ка, причиной развития которых является курение, и в первую очередь — рак легкого. Кроме того, на динамику смертности от ЗН в значительной степени влияет рак желудка, в этиологию которого вовлечены множество факторов образа жизни и окружающей среды. Среди женщин доминирующее влияние на динамику смертности от ЗН оказывают РМЖ и рак толстой кишки, причиной снижения смер-

ности от которых наряду с ранней диагностикой является совершенствование методов лечения. Однако, несмотря на относительно благоприятную динамику, наметившуюся в последнее десятилетие, смертность от ЗН в России остается одной из самых высоких в мире.

Дальнейшее снижение смертности от ЗН в России может быть достигнуто лишь в результате выполнения научно

обоснованной программы, включающей в себя все компоненты противораковой борьбы: первичную профилактику, скрининг, лечение. На основании как международного, так и российского опыта можно заключить, что снижение смертности от злокачественных опухолей является, в первую очередь, результатом целенаправленной профилактики. ■



# «Смерть от меланомы в ближайшие десятилетия станет редким событием, вне зависимости от успехов лечения и скрининга»

Autier P., Koechlin A., Boniol M. The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. *EJC*. 2015;51:869–878

Статистика показывает, что резкий рост смертности от меланомы кожи в странах Северной Европы, Австралии и Северной Америки, начало которого приходится на 50-е годы прошлого века, сменился периодом стабилизации.

Однако авторы статьи, опубликованной в прошлом году, уверенно утверждают: вместо выравнивания, кривая смертности, которая несколько десятилетий упорно ползла вверх, в ближайшее время резко пойдет вниз, отражая тот факт, что высокая смертность от меланомы была «временной эпидемией».

Как исследователи пришли к такому выводу? Анна Руйар побеседовала с ведущим автором статьи, Филиппом Отье.



Филипп Отье, вице-президент Отдела популяционных исследований Международного научно-исследовательского института профилактики (IPRI) в Лионе, Франция

**Анна Руйар:** Ваш прогноз о том, что смертность от меланомы среди светлогокожего населения будет неуклонно снижаться, оказалась весьма неожиданным. Что побудило вас заняться этим вопросом?

**Филипп Отье:** Прежде чем начать это исследование, мы заинтересовались двумя тенденциями: во-первых, в некоторых странах, таких как США и Австралия, появились данные о том, что смертность от меланомы стабилизируется и что эта стабилизация является результатом того, что продолжающийся рост смертности среди представителей старшего поколения компенсируется снижением смертности среди молодых людей. Во-вторых, изменилось отношение людей к пребыванию на солнце, особенно это касается детей. И хотя мы понимали, что поведенческие изменения могут повлиять на заболеваемость меланомой, точная природа такой связи была нам не ясна. Вот так и начался наш проект.

**Анна Руйар:** С чего вы начали свои исследования?

**Филипп Отье:** Для того чтобы выяснить, что же все-таки происходит, и найти ответы на наши вопросы, мы провели крупномасштабное эпидемиологическое исследование, результаты которого должны были дать представление о тенденциях смертности от меланомы среди светлогокожего населения по всему миру. Мы не знали, что именно мы увидим, но полученные результаты оказались ошеломляющими. Они продемонстрировали одну и ту же картину во всех странах. Смертность от меланомы среди представителей старшего поколения (особенно среди мужчин старше 70 лет) оставалась высокой, в то время как среди людей в возрастной группе до 50 лет она снижалась начиная с конца 80-х годов прошлого века. В некоторых регионах это снижение оказалось очень существенным, особенно в Австралии, США и странах Северной Европы.

**Анна Руйар:** Вы утверждаете это с уверенностью?

**Филипп Отье:** Эта тенденция хорошо видна на графиках, демонстрирующих, как показатели смертности различаются в зависимости от года рождения или «когорты рождения» пациентов (см. рисунок). При использовании более привычных графиков, в которых используются повозрастные кривые (т. е. основанные на возрасте смерти), снижение смертности среди людей, рожденных в более поздние периоды, маскируется ростом смертности людей, принадлежащих к более ранней «когорте рождения».

На представленных графиках кривые смертности от меланомы имеют куполообразную форму, которая характеризует типичный для «когорты рождения» эффект. Верхушки этих кривых приходятся на период с 1935 по 1950 год. Это означает, что люди, родившиеся в этом интервале, имеют наибольший риск умереть от меланомы, в то время как в начале XX века этот

риск был очень низким и впоследствии опять резко снизился после 60-х годов. Нас удивило, что картина была одинаковой для светлогокожего населения всех стран.

Это указывает на то, что люди, которые родились в интервале между Первой мировой войной и 60-ми годами XX века, подверглись воздействию неких факторов, которые привели к увеличению их кумулятивного риска смерти от меланомы в течение жизни. Когда мы обнаружили эту закономерность, нам оставалось только изучить соответствующую литературу, чтобы выяснить, какой общий фактор, какое универсальное воздействие могли быть причиной этой закономерности. И мы узнали невероятную историю о том, что примерно со времен Первой мировой войны ультрафиолетовое излучение начали применять у маленьких детей в медицинских целях, якобы для оздоровления (см. фото).

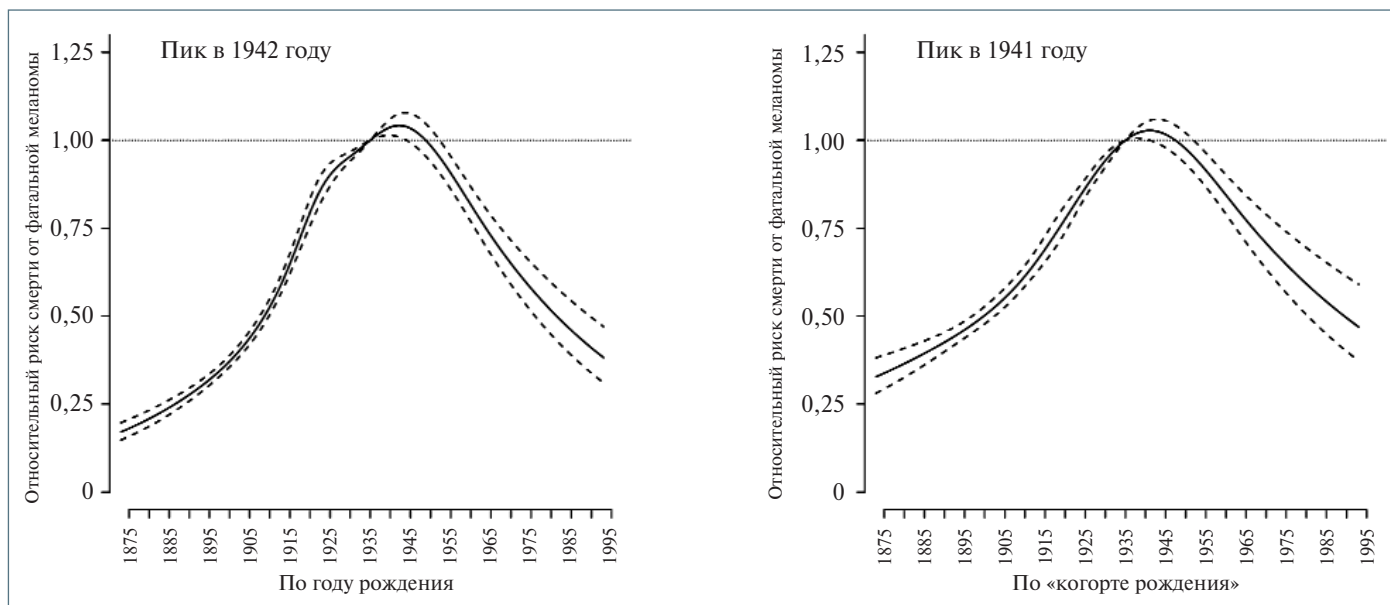
В 50–60-е годы прошлого века подобная практика постепенно сошла на нет, так как была установлена причинная связь между воздействием ультрафиолетовых лучей и раком кожи. В результате смертность от меланомы среди людей, родившихся в этот период времени, значительно снизилась.

**Анна Руйар:** Использование ультрафиолетового излучения в лечебных целях больше не практикуется, но разве новые поколения людей со светлой кожей не подвержены другому риску, обусловленному длительным отдыхом в жарких странах и все большей популярностью соляриев?

**Филипп Отье:** Я говорю о смертельной меланоме — большинство меланом не смертельны. Наши выводы состоят в следующем: у светлогокожего ребенка (в возрасте до 10 лет), который подвергается воздействию очень интенсивного ультрафиолетового излучения, в особенности средневолнового (УФ-В), впоследствии развивается смертельная меланома. Возраст очень важен, поскольку в детстве иммунная система еще не окрепла, и, если дети со светлой кожей находятся в пределах действия источников интенсивного ультрафиолетового излучения, это способствует появлению большого количества меланоцитов, содержащих генетические повреждения, которые в дальнейшем могут привести к развитию чрезвычайно агрессивной меланомы. Причины, по которым агрессивная меланома развивается так долго, кроются в особенностях нашей иммунной системы. Иммунная система защищает нас от рака, но по мере того, как мы стареем, она слабеет, что увеличивает вероятность роста и развития аномальных клеток.

Итак, хорошая новость состоит в том, что радикально снизилось воздействие на светлогокожих людей интенсивного ультрафиолетового излучения. В первой половине XX века такое воздействие считалось полезным для здоровья и большинство врачей рекомендовали его своим пациентам, однако с начала 60-х годов эти представления изменились и рекомендации стали противоположными — защищать детей от ультрафиолетовой радиации. Все, что было сделано для защиты от солнца,

## Поворотный момент



Куполообразные кривые показывают, что «эпидемия» агрессивной, смертельной формы меланомы в Северной Европе достигла пика среди детей, родившихся в 40-годы XX века, а затем резко пошла на спад в последующих поколениях – эта закономерность не была очевидна в традиционных графиках, показывающих общие тенденции смертности (источник: Autier P., et al. The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. *EJC*. 2015;51:869–878)

в особенности для защиты детей, успешно работает в Австралии и странах Северной Европы.

Однако необходимость защищать маленьких детей от интенсивного воздействия солнца пока еще не воспринимается серьезно во многих странах, особенно в Южной и Центральной Европе, где, очевидно, предстоит еще немало работы. Государственное здравоохранение должно уделять этому первостепенное внимание, поскольку наше исследование продемонстрировало огромный потенциал профилактики в снижении смертности от меланомы кожи.

**Анна Руйар:** *Итак, мы должны помнить, что воздействие на детей интенсивного ультрафиолетового излучения подвергает их смертельной опасности. А что можно сказать насчет взрослых?*

**Филипп Отье:** В отличие от положительных тенденций, наметившихся в отношении детей, подростки и взрослые по-прежнему подвергаются интенсивному воздействию ультрафиолетовых лучей: этому способствуют популярность соляриев и доступность отдыха в жарких странах. Кроме того, воздействие ультрафиолета на родинки изменяет их вид, что часто заставляет людей прибегать к их удалению, особенно после летнего отпуска. Это означает, что число людей, у которых диагностируется меланома, продолжает расти. Однако воздействие ультрафиолета на взрослых, в отличие от детей, приводит к развитию более «доброкачественных», не смертельных форм меланомы.

Правда, нас беспокоит активное использование соляриев. В них применяется в основном длинноволновое ультрафиолетовое излучение (УФ-А), но иногда и УФ-В. Проблема в том, что интенсивность излучения в соляриях слишком велика – в десять раз выше, чем интенсивность средиземноморского солнца. мода на солярии возникла в 90-е годы, и их популярность среди молодежи вызывает озабоченность. Если молодые люди начинают пользоваться соляриями до достижения 15–16-летнего возраста, мы можем позже опять столкнуться с увеличением смертности от меланомы.

К тому времени витамин D – «солнечный витамин» – уже был открыт и о его пользе было известно. Все эти данные привели к появлению рекомендаций о терапевтическом использовании ультрафиолетового излучения, в том числе для лечения большого числа самых распространенных заболеваний.

Интерес к лечебным свойствам ультрафиолета был настолько велик, что инженеры начали производить ультрафиолетовые лампы специально для медицинских целей; вокруг актинотерапии (лечения ультрафиолетовым или инфракрасным облучением) выросла целая индустрия. Лечение «солнечными лучами» прописывали в случае самых разных заболеваний – от акне до анемии и ангины; тысячи детей и взрослых облучались ультрафиолетом, пока эта практика не прекратилась в начале 60-х годов благодаря новым важным достижениям – антибиотикам, вакцинам, улучшению личной гигиены и состояния окружающей среды. Различные исследова-

дования указывали на связь между ультрафиолетовым излучением и раком кожи еще в 20–30-е годы прошлого века, но гелиотерапия стала настолько популярной, что эти опасения не принимались во внимание. Гораздо позднее были получены доказательства канцерогенности средне- и коротковолнового ультрафиолетового излучения (УФ-В и УФ-С), продуцируемого этими лампами.

Многим пациентам, еще в их бытность детьми, назначались неоднократные сеансы ультрафиолетового облучения по различным показаниям. А сегодня, как показывает исследование доктора Отье, мы являемся свидетелями последствий той самой вредной медицинской практики, которая подвергла целое поколение детей смертоносному воздействию ультрафиолета. ■

### История эпидемии, спровоцированной медициной

К концу XIX века появилось множество теорий о благотворном влиянии солнечных лучей на здоровье. Английский врач Теобальд Палм обнаружил, что в Японии практически не встречается рахит, который был широко распространен в Великобритании, и связал это с недостатком солнца на Британских островах. Затем датский врач Нильс Райберг Финзен стал изучать влияние солнечных лучей на собственное здоровье, полагая, что его анемия и утомляемость были вызваны недостатком солнца. В 1893 году он начал эксперименты с гелио- и фототерапией и обнаружил, что волчанку (*lupus vulgaris*, поражение кожи, вызванное туберкулезом) можно лечить с помощью разработанной им мощной ультрафиолетовой лампы. Это открытие принесло ему в 1903 году Нобелевскую премию.

Дискуссии о профилактических и лечебных свойствах солнечного света в начале XX века дали основание Леонарду Хиллу из Национального института медицинских исследований заявить о том, что «солнечный свет, естественный или созданный искусственно с помощью дуговой электрической лампы, оказывает глубокое воздействие на здоровье. С его помощью можно лечить рахит...» (опубликовано в *Times* в 1925 году).



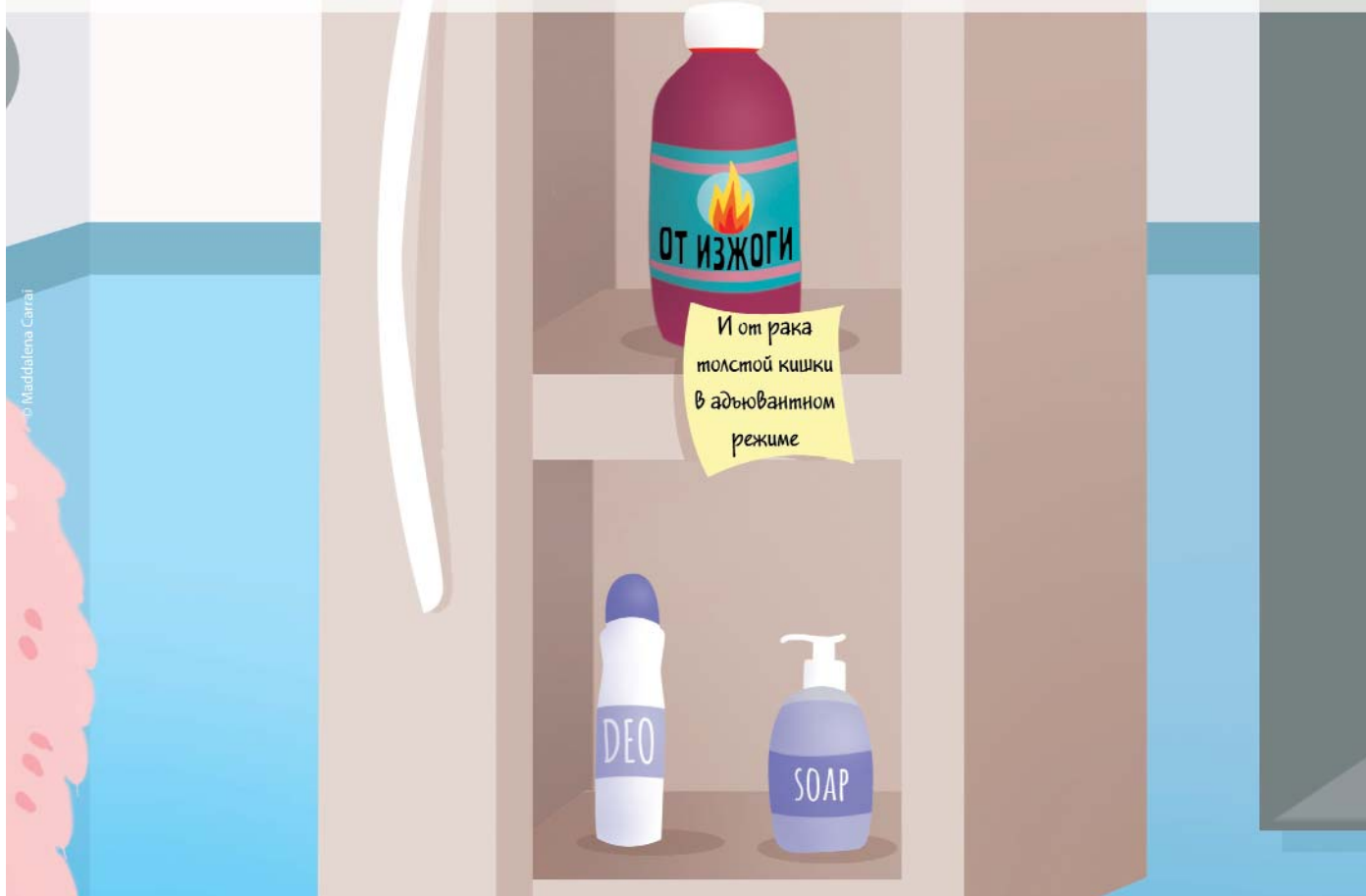
Дети, проходящие лечение «искусственным солнцем» в Манчестерской оздоровительной школе для ослабленных детей. 1939 год

## Как преодолеть трудности, связанные с перепрофилированием лекарственных препаратов?

### Парадокс — чрезмерная доступность лечения

Поиск лекарств, обладающих противоопухолевой активностью, среди препаратов, одобренных для лечения других заболеваний, представляется весьма перспективным направлением, которое может ускорить доступ онкологическим больным к новым недорогим терапевтическим средствам.

Линда Геддес попыталась выяснить, как такая стратегия может работать на практике, когда цена самих препаратов доступна, но стоимость получения одобрения для их использования слишком высока.



**К**огда Пэн Пантзярка узнал, что стандартная химиотерапия, назначенная его сыну-подростку Джорджу, которому поставили диагноз «остеосаркома», не дала результатов, он сделал то, что сделал бы в этой ситуации любой образованный человек: Пэн начал поиски в базе данных PubMed в надежде связаться со специалистами и найти альтернативное решение.

В результате Пэн Пантзярка выяснил, что противодиабетический препарат пиоглитазон и нестероидный противовоспалительный препарат целекоксиб, которые широко использовались для лечения других заболеваний, продемонстрировали также и противоопухолевую активность и даже показали обнадеживающие результаты в I и II фазах клинических исследований. Тем не менее, по разным причинам, их применение в качестве противоопухолевых препаратов не было одобрено.

Мы так никогда и не узнаем, изменили бы эти препараты судьбу Джорджа или нет: он не принимал их, потому что его онколог был против этой идеи. Но даже после смерти мальчика в апреле 2011 года Пэн не оставил идею о возможности использования известных препаратов, применяемых для лечения других заболеваний, в онкологии. Сегодня он работает в Бельгийском противораковом фонде (anticancerfund.org) и является координатором Проекта по репрофилированию препаратов в онкологии (ReDO). В рамках этого проекта осуществляется поиск лекарств, одобренных для лечения других заболеваний, которые, тем не менее, могут использоваться в онкологической практике — либо как дополнение к стандартной противоопухолевой терапии, либо в комбинации с другими «репрофилированными» препаратами.

Сейчас этот подход стал объектом интереса отнюдь не только отчаявшихся онкологических больных. Стоимость новых препаратов для лечения рака растет с космической скоростью. В 2013 году во всем мире на них было потрачено

91 миллиард долларов — это почти вдвое больше, чем валовой внутренний продукт такой страны, как Болгария. В 2014 году не было одобрено ни одного противоопухолевого препарата стоимостью менее 100 тысяч долларов за курс лечения, а в 2015 году стоимость восьми препаратов превысила 120 тысяч долларов. «Если подобная тенденция продолжится, к 2030 году стоимость лечения может составить 100 тысяч долларов в месяц, — говорит Пол Корнз, онколог из Бристолья, член руководства Рабочей группы по обеспечению доступа к инновационным методам лечения рака при Европейской школе онкологии. — Стоимость препаратов для лечения онкологических заболеваний растет в пять раз быстрее, чем стоимость других лекарств. Мы видим, насколько эффективны таргетные препараты с направленным действием, но их производство обходится очень дорого. В какой-то момент они грозят обанкротить системы здравоохранения».

В этих условиях репрофилирование большого арсенала лекарственных средств, изначально не предназначенных для лечения рака, выглядит весьма привлекательным решением. Многие препараты, которые привлекли внимание ReDO и других аналогичных инициатив, дешевы, и уже имеется достаточно данных, подтверждающих их безопасность. При условии их эффективности, это должно ускорить процесс их официального одобрения и, таким образом, предоставить больным больше новых возможностей для лечения. Но эффективны ли они? На этот вопрос очень трудно ответить — именно потому, что они так дешевы и доступны.

**Многие препараты, которые привлекли внимание ReDO и других аналогичных инициатив, дешевы, и уже имеется достаточно данных, подтверждающих их безопасность**

### Кризис цен на противоопухолевые препараты

Наблюдающийся сегодня кризис цен на противоопухолевые препараты назревал уже в течение некоторого времени. Старение населения привело к росту числа больных раком, а в современном мире пациенты хотят иметь доступ к новейшим и наиболее эффективным методам лечения. Однако разработка новых лекарств обходится дорого: сегодня, чтобы выпустить на рынок новый противоопухолевый препарат, необходимо затратить от двух до четырех с половиной миллиардов долларов. В эту сумму входят и средства, вложенные в неудавшиеся разработки. «Мы полагаем, что 90% затрат составляют не высокотехнологичные лабораторные исследования, а клинические испытания, — говорит Пол Корнз. — Но одна из причин того, что мы вынуждены проводить масштабные клинические исследования, — это необходимость продемонстрировать хотя бы небольшие статистические различия».

Печальная истина состоит в том, что, несмотря на эти гигантские затраты, применение таргетной терапии принесло весьма незначительное увеличение выживаемости. «Некоторые новейшие препараты очень дороги, но не особенно эффективны», — говорит Марио Дикато, онколог из Клинического центра Люксембурга и сопредседатель Всемирного конгресса по гастроинтестинальному раку Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Он приводит в пример рак поджелудочной железы: добавление эрлотиниба к гемцитабину около десяти лет назад повысило стоимость лечения одного пациента примерно на 16 тысяч долларов, а медиану выживаемости увеличило всего на десять дней. «Все используют этот препарат, включая меня, — говорит доктор Дикато. — Но в конечном итоге это всего десять дней жизни, а в тех случаях, когда препарат не работает, у пациентов развиваются тяжелые побочные эффекты. Это слишком невыгодная сделка».



**Успешная история перепрофилирования. Талидомид – препарат, использование которого в конце 50-х годов прошлого века привело к появлению врожденных дефектов у детей, – сорок лет спустя вернулся в качестве нового средства для лечения рефрактерной формы множественной миеломы**

Разумеется, это не означает, что онкологи должны отказаться от таргетной терапии. Вероятно, в конце концов, она будет работать лучше, а стоимость лечения снизится, но на это потребуются время и инвестиции. «А пока мы должны научиться использовать эти препараты так, чтобы добавление нового препарата давало более значительное преимущество», – говорит доктор Корнз.

Одна из причин данной проблемы – недостаточное понимание нами биологии рака. Становится все более очевидным тот факт, что существует гораздо больше мутаций ДНК, инициирующих опухолевые процессы и управляющих ими, чем мы ожидали. Эта сложность отражается также и в микроокружении опухоли, – считает Франческо Бертолини, директор Лаборатории онкогематологии Европейского онкологического института в Милане. Это делает важным комбинаторный подход – по крайней мере, когда речь идет об опухолях на поздних стадиях, – однако «стоимость новых лекарств будет неприемлемой, если мы продолжим использовать в комбинированной терапии только патентованные препараты».

«Возможно, мы слишком увлеклись, – говорит доктор Корнз. – Вопрос в том, не упустили ли мы в нашем стремлении коммерциализировать таргетную терапию возможность улучшить результаты лечения менее затратными способами?»

Одним из таких способов может быть перепрофилирование препаратов. «Моя точка зрения заключается в том, что мы могли бы достичь гораздо большего, если бы перестали направлять все наши усилия на разработку новых препаратов и проводили больше времени, работая с тем, что у нас уже есть», – говорит Гюте Буше, медицинский директор Противоракового фонда.

### Работать с тем, что уже есть

Одним из самых ранних примеров успешного перепрофилирования лекарства является талидомид. Первоначально созданный как седативное средство еще в 50-х годах XX века, позже он стал применяться для уменьшения утренней тошноты у беременных – до тех пор, пока у женщин, принимавших талидомид, не стали рождаться дети с серьезными пороками развития. «Второе пришеств-

вие» этого препарата произошло в 90-е годы. Тогда врачи из Университета Арканзаса провели клиническое исследование талидомида, в котором приняли участие 84 пациента со множественной миеломой, не отреагировавшие на стандартную терапию. Ожидалось, что они проживут не более нескольких месяцев. Однако через 12 месяцев после начала лечения талидомидом 48 пациентов были живы, и у четверти из них болезнь не прогрессировала (*NEJM*. 1999;341:1565–1571). При этом талидомид остается препаратом, лечение которым сопровождается высоким риском развития нейропатии, поэтому исследователи начали разрабатывать его менее токсичные аналоги. Одним из них является леналидомид, доходы от продажи которого по всему миру сегодня составляют около четырех миллиардов долларов в год.

Вероятно, на аптечных полках можно найти и другие лекарства, обладающие пока еще скрытым противоопухолевым потенциалом. На сегодняшний день в списке ReDO уже более 70 препаратов, в отношении которых собраны доклинические и клинические данные, демонстрирующие их противоопухолевый эффект. Подробный обзор шести наиболее перспективных из них опубликован в общедоступном журнале *ecancer*. Они включают противогельминтный препарат мебендазол; антацид циметидин; сердечный препарат нитроглицерин; противогрибковое средство широкого спектра действия итраконазол; антибиотик кларитромицин и нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак. Помимо поиска препаратов с потенциальным противораковым эффектом, ReDO взаимодействует с врачами из разных стран, помогая планировать и финансировать клинические исследования. Сейчас уже проводятся исследования нитроглицерина для лечения немелкоклеточного рака легкого, периперативного использования кеторолака при раке молочной железы высокого риска и применения флювастатина-целекоксиба при глиомах зрительного нерва.



Кроме того, в масштабных клинических исследованиях изучается потенциал аспирина, бета-блокатора пропранолола и противодиабетического препарата метформина для лечения таких часто встречающихся злокачественных опухолей, как рак молочной железы, рак предстательной железы и колоректальный рак, а также менее распространенных, например ангиосаркомы (см. Drug Repurposing in Oncology. *Cancer World*. 2016;72(May-June):52–56).

### «Обезболивающий препарат диклофенак выполняет сразу несколько функций, которые представляют интерес для онкологов, и все это — в одной таблетке»

По общему мнению, лишь немногие из этих препаратов могут стать альтернативой таргетной терапии. «Мы не надеемся найти магическое средство, нас, прежде всего, интересуют возможности комбинирования перепрофилированных препаратов — в сочетании либо с химиотерапией и стандартной терапией, либо между собой», — говорит Пэн Пантзярка. Многие известные лекарства связываются с многочисленными молекулярными мишенями и поэтому рассматриваются врачами как «грязные» — но именно это может оказаться их сильной стороной. Возьмем, например, обезболивающее средство диклофенак. «Это мощный антиангиогенный препарат, он модулирует иммунную систему и повышает чувствительность организма к химио- и радиотерапии, — говорит Пантзярка. — Он выполняет сразу несколько функций, которые представляют интерес для онкологов, и все это — в одной таблетке».

#### ПАЦИЕНТОцентрический подход вместо ПАТЕНТОцентрического

Такой подход более ориентирован на пациентов, чем тот, который принят

сейчас многими фармацевтическими компаниями. Сегодня компании сначала определяют молекулярную мишень, а затем ставят целью своих исследований одобрение препарата, разработанного ими для блокирования этой мишени. Изменение ориентиров, считает доктор Бертолини, может повысить шансы на успех: «Если мы будем ориентироваться на необходимость получить одобрение препарата, мы будем отбирать пациентов исходя из этой цели, но если в центре нашего внимания будет пациент, это позволит комбинировать препараты независимо от подачи патентной заявки».

В некоторых случаях идея состоит в том, чтобы просто выяснить, может ли применение одного из таких препаратов после хирургического лечения снизить риск рецидива. Например, Add-Aspirin, рандомизированное клиническое исследование с участием 11 тысяч пациентов, проводимое в Великобритании и Индии, призвано помочь выяснить, может ли регулярный прием аспирина после лечения ранних форм рака молочной железы, колоректального, гастроэзофагеального рака и рака поджелудочной железы предотвратить или отсрочить рецидив болезни.

Однако некоторые препараты, не предназначенные для лечения рака, изучаются именно благодаря тому, что обладают потенциалом воздействовать на определенные мишени, например на сигнальный путь STAT3, который часто активируется у больных раком легкого, принимающих ингибитор EGFR гефитиниб (Иресса). «Мы знаем, что если попытаться воздействовать на один молекулярный путь, клетки практически тотчас же начинают активировать параллельные сигнальные пути, таким образом создавая механизмы резистентности, — говорит Ники Карачалиу, директор Отделения медицинской онкологии (Онкологический институт Роселя) в Университетской клинике Святого Сердца в Барселоне. — Сначала мы пытаемся понять, какие альтернативные

пути активируются, что именно является нашей мишенью, а затем подбираем соединения, которые, по имеющимся у нас данным, могут поразить эту мишень». Одним из соединений, которое, как они установили, блокирует STAT3, является противогельминтное средство никлозамид. Еще одно лекарство, обладающее этим же свойством, — противодиабетический препарат метформин.

«Конечно, для фармацевтической компании более привлекательным является поиск абсолютно нового препарата, но пациенты не могут ждать, — говорит доктор Карачалиу. — Если существуют лекарства, которые уже используются по другим показаниям, и нам известны их побочные эффекты и дозировки, то мы можем действовать более уверенно».

Тем не менее маловероятно, что компания «АстраЗенека» (AstraZeneca), владеющая патентом на препарат Иресса, будет финансировать крупные исследования метформина или никлозамида — даже если эти лекарства смогут усилить эффект Ирессы (срок действия патента истекает в следующем году). Скорее всего, они сосредоточат свое внимание на антисмысловом олигонуклеотиде — ингибиторе STAT3 нового поколения, который уже находится у них в разработке.

Это основная проблема, с которой сталкиваются те, кто занимается перепрофилированием лекарственных препаратов. «Фармацевтической компании, которая вкладывает деньги в поддержку клинических исследований, возврат вложенных средств не гарантирован, даже если исследования окажутся успешными, поскольку другой производитель может выйти на рынок с тем же препаратом и продавать его по более низкой цене», — говорит Пэн Пантзярка. Исследователям, которые хотят этим заниматься, приходится не только обеспечить финансирование клинических исследований, но и самим покупать и упаковывать препараты. Затем, если исследования пройдут успешно, они должны будут найти средства для подачи заявки на новую лицензию. Стоимость лицен-

зирования лекарственного препарата в Европе составляет от 83,7 тысячи до 278,8 тысячи евро плюс 100 тысяч евро ежегодно на подтверждение разрешения на торговлю этим препаратом.

### Кто заплатит за доступ на рынок?

«Вопрос в том, кто может и должен оплачивать работу, которую потребуются провести, чтобы получить лицензию на использование препарата в онкологии», — говорит Найджел Блэкберн, руководитель отдела по разработке лекарственных препаратов благотворительной организации Cancer Research UK, который сейчас занят проведением I фазы клинических исследований перепрофилированного противовоспалительно-го препарата. «Фармацевтические компании должны получать прибыль каждый день, и если они не видят перспективы вернуть вложенные средства, то они не будут этим заниматься. В то же время, насколько мне известно, ни правительства, ни регулирующие органы ничего не делают в этом направлении: по-видимому, эти проблемы находятся вне сферы их внимания».

### Одним из вариантов могут быть инициативы с участием правительств, страховых компаний или благотворительных фондов

Возможно, благотворительные организации, такие как Cancer Research UK, могли бы заполнить эту брешь. Cancer Research UK — крупнейший в мире благотворительный фонд по борьбе с раком: только в прошлом году он потратил около 435 миллионов фунтов стерлингов на исследования. Однако слишком большие затраты, которые требуются для проведения клинических исследований, делают это маловероятным. По словам Найджела Блэкберна, II фаза клинических исследований обходится

примерно в 20–30 миллионов фунтов (23–35 миллионов евро), а III фаза — в 50–70 миллионов фунтов (58–81 миллион евро). «Мы могли бы это делать, — говорит Блэкберн, — но для этого нам пришлось бы отказаться от многих других видов деятельности».

Еще один выход, который предлагает Франческо Бертолини из Европейского онкологического института, — это государственно-частные инициативы с участием правительств, страховых компаний или благотворительных фондов. Используя эту модель, правительства или страховые компании могли бы даже возвращать вложенные средства за счет снижения общей стоимости лечения онкологических больных, в том случае, если перепрофилированные лекарства окажутся эффективными на поздних стадиях болезни или помогут предотвращать рецидивы. Для фондов, которые занимаются редкими видами рака, это может быть самым экономичным способом обеспечить своих пациентов новыми препаратами.

### Кто будет отстаивать использование перепрофилированных препаратов?

В некоторых случаях эти препараты прошли надлежащие клинические исследования, продемонстрировали очевидную пользу — и, тем не менее, все еще не используются, поскольку никто не настаивает на их применении. Возьмем, например, циметидин — препарат для лечения язвенной болезни, срок действия патента на который уже истек. Пять рандомизированных исследований показали, что использование циметидина в качестве адьювантного средства либо в периоперативный период, либо после хирургического лечения колоректального рака снижает вероятность смерти от рецидива болезни. Это же подтверждает и Кокрановский метаанализ. Однако, тщательно изучив европейские, американские и японские клинические руководства по колоректальному раку, Пол Корнз не нашел никакого упоминания об этих результатах.

«Циметидин — это препарат, побочные эффекты которого хорошо известны, он недорогой, и его можно купить в аптеке без рецепта, — говорит он. — И перед нами встает вопрос о том, какие же еще данные и доказательства нам нужны, чтобы включить информацию о нем в следующее поколение клинических руководств по колоректальному раку?»

Возникает и еще один вопрос: кто должны говорить врачам своим пациентам? Не каждый врач согласится выписать больному лекарства по показаниям, которых нет в официально одобренном списке. На врачей могут оказывать давление коллеги или руководство лечебного учреждения; кроме того, у них могут быть неприятности, если что-то пойдет не так. Но, в отсутствие средств на крупномасштабные рандомизированные клинические исследования или на подачу заявки на лицензирование, исследователи и онкологи оказываются в безвыходной ситуации.

Некоторые считают, что для того, чтобы рекомендовать препарат онкологическим больным, необходимы дополнительные данные — даже если речь идет о таком известном лекарстве, как аспирин. Другие, как доктор Корнз, полагают, что наилучшим выходом является честный разговор. «Мы знаем, что наши пациенты отчаянно нуждаются в помощи, и, возможно, от трети до половины онкологических больных в Европе наряду с официальным лечением пользуются непроверенными средствами, — говорит он. — Почему бы не дать им возможность принимать проверенные, хотя и не лицензированные препараты, предварительно обсудив с ними такие моменты, как недостаток у нас сведений относительно точной дозы и режима лечения, — то есть то, что мы обязаны были бы сделать при наличии лицензии?»

Доктор Корнз считает, что пришло время для дебатов о том, что такое истинные ценности в онкологии. Вливание миллиардов долларов в разработку таргетных препаратов, которые общест-

во затем не может себе позволить оплачивать? Или пересмотр уже имеющегося арсенала лекарств и поиск новых способов их использования? Это относится не только к таким «старожилам» домашних аптек, как анальгетики, не только к противодиабетическим препаратам, но и к давно используемым препаратам против рака. Исследование STAMPEDE обнаружило, что добавление недорогого доцетаксела, срок патента на который уже истек, к стандартной гормональной терапии при раке предстательной железы в среднем увеличило продолжительность жизни мужчин на десять месяцев. А в тех случаях, когда рак уже метастазировал, добавление доцетаксела повысило выживаемость в среднем на 22 месяца (*Lancet*. 2016;387:1163–1177).

Хотя поиск новых возможностей известных лекарств может быть менее привлекательным с финансовой точки зрения, чем разработка новых, необходимо и то, и другое, поскольку они дополняют друг друга, считает директор Противоракового фонда Готье Буше. «Если вы посмотрите на историю медицины, вы увидите, что попытки найти новое применение старым, уже известным средствам лежали в основе многих достижений в хирургии,



## Дать клиникам новые возможности

Онкологическим больным, опухоли которых перестали отвечать на рекомендованную терапию, необходимы новые доступные возможности лечения. Многие из существующих препаратов, на которые истек срок действия патента и побочные эффекты которых хорошо известны, могут принести пользу определенным категориям больных: эти данные основаны на механизме их действия, наблюдательных и даже многочисленных клинических исследованиях. Использование талидомида (при множественной миеломе) и доцетаксела (на поздних стадиях рака предстательной железы) является примером того, как давно известные препараты оказались более эффективными, чем большинство новых; к тому же они значительно дешевле.

Однако низкая цена на эти лекарства и недостаток «эксклюзивности» означают, что их лицензирование для применения в других областях нежизнеспособно с коммерческой точки зрения.

Использование в онкологии потенциала перепрофилированных препаратов с истекшим сроком действия патента, вероятно, потребует новых стимулов и признания необходимости принимать решения совместно с пациентами.

психологии, гигиене, вакцинации — а также в основе разработки новых препаратов, — говорит доктор Буше. — Это может стать частью очередного

прорыва в лечении рака, если мы не будем этому препятствовать. Напротив, такой подход необходимо стимулировать». ■



# Нужны новые препараты для лечения детских опухолей: можно ли положить конец затянувшемуся «застою»?

Шансы на выживание у детей с диагнозом «рак» мало изменились за последние два десятилетия. Софи Фесль беседовала с родителями, врачами, представителями научного сообщества и регулирующих органов о том, что необходимо сделать, чтобы найти выход из сложившегося тупика.

«Наверное, это звучит странно, но Эллиот — один из тех, кому повезло», — эти слова Николь Скоби относятся к ее сыну, которому было всего четыре года, когда у него обнаружили опухоль Вильмса IV стадии. Огромное злокачественное новообразование полностью поглотило его левую почку, а в легких нашли многочисленные метастазы. Шокирующий диагноз был только началом: больничные палаты, переходы от отчаяния к надежде и полное эмоциональное и физическое истощение. Однако это история, у которой возможен счастливый конец: опухоль у Эллиота отреагировала на химиотерапию. После десяти месяцев лечения наступила ре-

миссия, которая продолжается уже четыре года. «По крайней мере, в нашем случае лечение сработало», — говорит Николь. Однако не все дети, с которыми она и ее сын познакомились во время долгого пребывания в палате для лечения детских опухолей Университетской больницы в Лозанне, могут считать себя такими «счастливчиками». Эллиот подружился с Зои, маленькой девочкой, которая боролась с агрессивной нейробластомой. Но если для Эллиота перспективы были обнадеживающими, для Зои все сложилось иначе. Врачи оказались бессильны, и девочка умерла на руках у матери в возрасте четырех лет.

В чем разница между Эллиотом и Зои? Опухоль Эллиота относится к тому типу,

который успешно лечится уже в течение нескольких десятилетий: это один из первых видов детского рака — наряду с острым лимфобластным лейкозом, — в отношении которого эффективна химиотерапия, впервые использованная Сидни Фарбером еще в 50-х годах прошлого века. Случай Эллиота — часть замечательной истории успешной борьбы с детским раком, которая за последние полвека позволила увеличить показатели выживаемости с 10 до 80%.

В отличие от опухоли Эллиота, заболевание Зои продолжает в большинстве случаев оставаться фатальным. Печальную судьбу этой маленькой девочки разделяют еще шесть тысяч детей и молодых людей в возрасте до 24 лет, которые ежегодно умирают от рака в Европе. Для



Те, кому повезло. Эллиот Скоби и его мама Николь, которая является активным участником кампании за внесение изменений в существующие нормативные документы с целью ускорения разработки новых препаратов для лечения детских онкологических заболеваний

родителей, которым, как и Николь Скоби, пришлось наблюдать, как их дети балансируют на грани жизни и смерти, это убийственная статистика. Но еще страшнее другие цифры – смертность в результате детских онкологических заболеваний практически не снизилась за последние 16 лет.

В прошлом году Николь Скоби стала членом большой группы родителей, которые, объединившись с представителями защитников интересов пациентов, создали Unite2Cure (unite2cure.org) – движение, целью которого является возобновление прогресса в этой области. Планы организации включают сотрудничество с ключевыми структурами в системе разработки новых лекарственных препаратов с целью повышения эффективности работы по созданию новых видов лечения детских опухолей. Осо-

бое внимание они уделяют постановлению Евросоюза «О лекарственных средствах, применяемых в педиатрии», которое вступило в силу в январе 2007 года и подлежит пересмотру только в 2017 году.

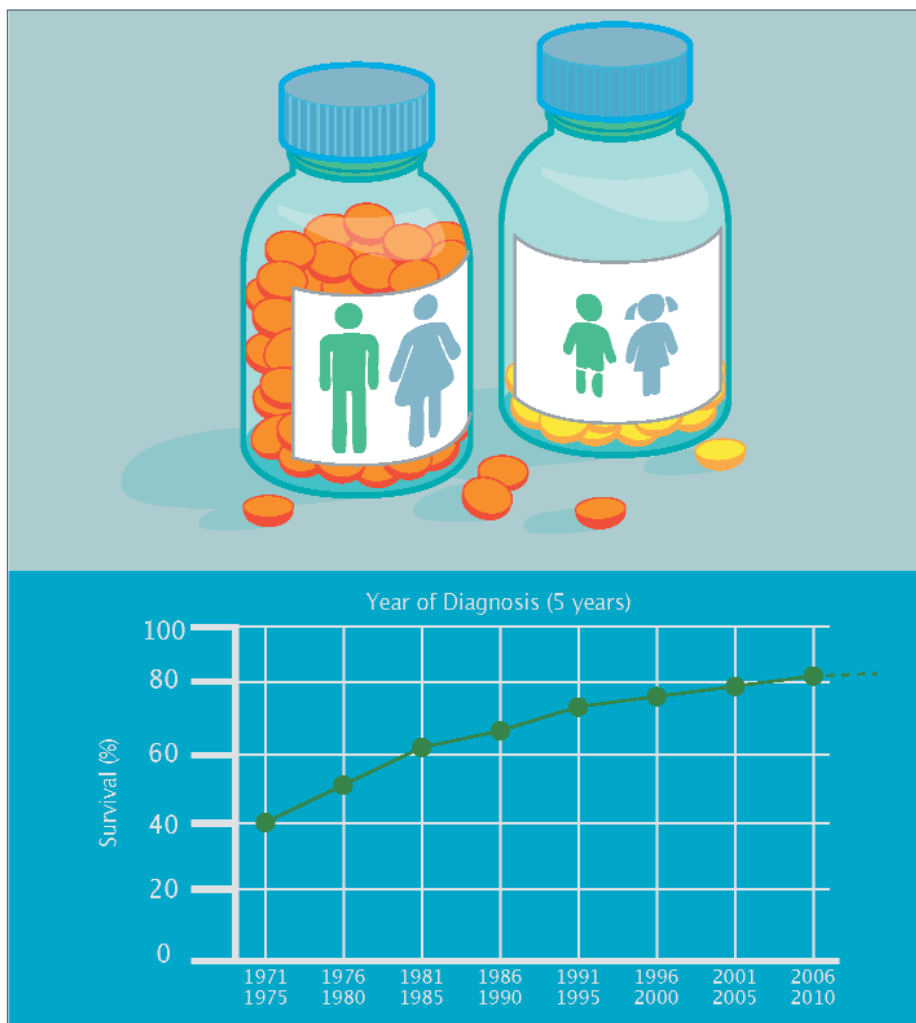
#### «О лекарственных средствах, применяемых в педиатрии»

Постановление Евросоюза от 2007 года «О лекарственных средствах, применяемых в педиатрии» было призвано стимулировать разработку новых лекарственных препаратов для детей путем введения системы обязательств и поощрений. Согласно этому постановлению, фармацевтические компании обязаны обсуждать возможность применения в педиатрической практике любого препарата, который находится у них в разработке, и, в тех случаях, когда это необ-

ходимо, согласовывать План педиатрических исследований (ППИ) с Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA).

### Смертность в результате детских онкологических заболеваний практически не снизилась за последние 16 лет

Результаты исследований, проводимых в соответствии с ППИ, должны быть включены в любую заявку на регистрацию лекарственного средства, за исключением случаев, когда исследования с участием детей еще не закончены или вообще не предусмотрены. В качестве бонуса за это компаниям продлевается срок действия патента.



С тех пор как в 2007 году вступило в действие постановление Евросоюза «О лекарственных средствах, применяемых в педиатрии», только шесть новых противоопухолевых препаратов были одобрены для использования в детской онкологии, по сравнению с 48 препаратами для взрослых. За этот период показатели выживаемости среди детей, больных раком, практически не изменились

За время действия этого постановления на фармацевтическом рынке появилось 48 новых противоопухолевых препаратов для взрослых и шесть — для детей. Жиль Вассаль, президент Европейского общества детской онкологии (SIOPE), отметил это как безусловный прогресс, однако он считает, что необходимо делать гораздо больше и действовать гораздо быстрее.

«Регулирование лекарственных средств, применяемых в педиатрии, несомненно,

внесло изменения в разработку новых препаратов. Сейчас ситуация отличается от той, которая была до 2007 года. Мы получили более широкий доступ к новым препаратам и результатам клинических исследований. И все же документ Евросоюза не в полной мере учитывает интересы детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Значительные успехи были достигнуты в разработке лекарственных средств для взрослых, но это не привело к прорыву в педиатрической онкологии».

«Рак продолжает оставаться основной причиной смерти в результате болезни среди детей старше одного года. Доступ к новым препаратам сейчас имеют менее 10% детей с угрожающими жизни онкологическими заболеваниями. Для того чтобы повысить выживаемость, нам необходимы изменения, способные ускорить разработку и внедрение новых лекарственных средств», — говорит доктор Вассаль.

Николь Скоби разделяет его озабоченность: «Как родители, мы просто хотим, чтобы наши дети жили. Мы готовы сделать для этого все. Но проблема в том, что существующих исследований недостаточно, недостаточно лекарств, недостаточно эффективных способов лечения. Мы, члены организации Unite2Cure, призываем внести изменения в документ, касающийся регулирования лекарственных средств, для детей, с тем чтобы успехи, достигнутые в лечении взрослых, стали также и успехами в лечении детей». К августу 2016 года петицию Unite2Cure подписали уже более 2700 сторонников.

Ученые тоже объединяются, чтобы добиться прогресса в лечении детских онкологических заболеваний. Три года назад Форум по разработке противоопухолевых препаратов (Cancer Drug Development Forum – CDDF), миссия которого состоит в том, чтобы «способствовать более эффективному взаимодействию всех структур, занимающихся разработкой новых лекарственных средств для лечения рака», создал специальную Педиатрическую платформу для того, чтобы начать дискуссию по подготовке предложений для пересмотра Постановления Евросоюза в 2017 году. Это было сделано в сотрудничестве с различными организациями, среди которых Европейский консорциум по инновационным методам в детской онкологии (ITCC), Европейская сеть по изучению детских и подростковых видов рака (ENCCA), SIOPE, регулирующие органы и фармацевтические компании, а также пациентские группы, такие как Unite2Cure.

## Конец лазейкам для отказа

И движение Unite2Cure, и Форум по разработке противоопухолевых препаратов призывают несколько изменить существующий подход и принимать решение об использовании того или иного препарата для лечения детских онкологических заболеваний, исходя из биологии опухоли. Это должно помочь прикрыть лазейку в регулирующих документах, которая позволяет фармацевтическим компаниям уходить от необходимости тестировать новые препараты для использования в педиатрии на том основании, что они предназначены для лечения заболеваний, встречающихся исключительно у взрослых, например рака предстательной железы, даже если есть биологические основания полагать, что они могут принести пользу в лечении детских опухолей. «Одобрение препарата для использования только по определенным показаниям имеет смысл для таких заболеваний, как, например, болезнь Альцгеймера, поскольку мы не хотим подвергать наших детей ненужным испытаниям, — говорит Николь Скоби. — Но когда речь идет о раке, его название не имеет значения. Имеет значение только его биология».

Показательным примером является ген *ALK*. Этот ген связан с небольшим количеством случаев немелкоклеточного рака легкого, который характеризуется дислокацией *MET-ALK*. Аномалии этого же гена ассоциируются с некоторыми видами детских опухолей, например отдельными видами лимфом (с дислокацией *NPM-ALK*), частью нейробластом (при которых наблюдается мутация в самом гене *ALK*) и определенным подтипом сарком мягких тканей.

В 2012 году ингибитор *ALK-MET* кризотиниб был одобрен для лечения *ALK*-положительного рака легкого. Однако, поскольку рак легкого не встречается у детей, представители компании-разработчика заранее обратились в европейские регулирующие органы с просьбой освободить их от обязательств прово-

дить испытание препарата для использования в педиатрической онкологии. Такое разрешение было выдано ЕМА в 2010 году, через год после того, как в США компанию обязали провести исследования кризотиниба в детской онкологии. Результаты этого исследования позже показали, что препарат вызывает ответ у детей с лимфомой и саркомой.

«Ситуация парадоксальна, — говорит Николь Скоби, — если принять во внимание, что 90% лекарственных препаратов, используемых для лечения детских злокачественных опухолей в течение последних сорока лет, были первоначально предназначены для взрослых, и часто для лечения совершенно других видов рака». Unite2Cure сейчас пытается добиться того, чтобы правило, согласно которому компании могут быть освобождены от обязательных педиатрических исследований новых препаратов, было исключено из новой редакции постановления «О лекарственных средствах, применяемых в педиатрии».

Возможно, они стучатся в открытую дверь, во всяком случае, когда речь идет о регулирующих органах. Руководители ЕМА также недовольны отсутствием прогресса в разработке новых средств для лечения детских опухолей. «Мы разделяем точку зрения родителей и согласны с тем, что у нас слишком мало завершенных клинических исследований и одобренных препаратов для лечения детей, — говорит Ральф Херолд, старший научный сотрудник ЕМА. — Я понимаю их нетерпение. Очевидный прогресс в лечении “взрослых” видов рака не коснулся детей. Механизм действия препаратов обсуждался во время всех наших дискуссий с представителями фармацевтических компаний начиная с 2008 года. Если мы в ЕМА видим, что препарат можно использовать в педиатрической онкологии, мы даем компаниям “зеленый свет” на его разработку. Этот механизм действует также в других областях педиатрии. Однако ЕМА может только рекомендовать, а не заставлять компании разрабатывать лекарст-

венные средства для педиатрической практики, даже если механизм их действия подходит для лечения детей».

Джеффри Сколник, вице-президент компании «Тетралоджик Фармасьютикалс» (Tetralogic Pharmaceuticals) и постоянный участник Форума по разработке противоопухолевых препаратов, отмечает две причины, по которым фармацевтические компании неохотно занимаются разработкой лекарственных средств для детей. «К счастью, детские опухоли относятся к редким заболеваниям. Рак диагностируется лишь у небольшого числа детей. Это затрудняет инвестиции в педиатрические программы: рентабельность слишком низкая, а затраты высоки. Фармацевтическая индустрия — это сфера коммерции, мы должны возвращать вложенные средства. Вторая причина — это то, что дети всегда воспринимались как наиболее уязвимая категория населения, и компании опасаются тестировать на них экспериментальные препараты». Однако он признает, что ситуацию необходимо менять: «В отношении рака этот подход не работает».

## Расстановка приоритетов

Несмотря на то что возможность запретить фармацевтическим компаниям уклоняться от участия в педиатрических программах рассматривается клиницистами, исследователями и представителями пациентских организаций как одна из приоритетных задач, обратная ситуация их тоже пугает: слишком большое число компаний, охотящихся за немногочисленными больными детьми для проведения клинических исследований. Детский рак — редкое заболевание; многие виды детских опухолей встречаются настолько редко, что практически невозможно набрать группу для участия в исследовании.

«Сейчас почти тысяча новых противоопухолевых препаратов для взрослых проходит клинические исследования, и мы не можем протестировать их все на детях, — говорит доктор Вассаль, кото-



Представители пациентской организации Unite2Cure на 4-й Ежегодной конференции по педиатрической онкологии (CDDF-ITCC-SIOPE) в январе 2016 года, на которой их призыв внести изменения в документ, регулирующий разработку применяемых в педиатрии лекарственных средств, получил всеобщее одобрение

рый считает, что важнее всего правильно расставить приоритеты. — Из всего спектра, предлагаемого фармацевтическими компаниями, мы должны отобрать наиболее перспективные препараты, основываясь, прежде всего, на механизме их действия и возможности проведения клинических исследований».

### Очевидный прогресс в лечении «взрослых» видов рака не коснулся детей

Этот взгляд разделяют отдельные представители фарминдустрии. Джеффри Сколник из компании «Тетралоджик» считает, что «определение приоритетных препаратов как способ решить, какая из компаний должна реализовывать педиатрическую программу, может привести к более оптимальному использованию ресурсов, особенно если взять за основу механизм действия в тех случаях, когда у нас практически нет доклинических данных или данных по взрослым

пациентам. Если мы правильно расставим приоритеты и разделим между собой ответственность, мы сможем сосредоточиться на тех направлениях, которые кажутся наиболее перспективными, вместо того чтобы распыляться, проверяя все возможности».

Представитель ЕМА Ральф Херолд смотрит на этот вопрос по-другому. «Мне кажется, пока нет необходимости определять приоритеты. У нас просто недостаточно препаратов, разработанных для детей или изученных в этом качестве. Нам нужно больше исследований и больше препаратов — возможно, тогда расстановка приоритетов станет актуальной, особенно после 2016 года, когда войдет в действие новая редакция постановления Евросоюза “О лекарственных средствах, применяемых в педиатрии”».

#### Препараты для детей и взрослых должны создаваться отдельно

Несмотря на то что постановление Евросоюза в какой-то степени изменило

ситуацию с противоопухолевыми препаратами для детей, проблема остается: что необходимо сделать, чтобы стимулировать разработку лекарств, специально предназначенных для лечения детских видов опухолей?

ППИ рассматривает разработку лекарственных средств для детей как расширение показаний к применению лекарственных средств для взрослых. Он никак не поощряет тестирование препаратов, показаниями для применения которых являются исключительно детские опухолевые заболевания. Поэтому фармацевтические компании могут отказаться от ППИ, даже в тех случаях, когда у детей наблюдается положительный ответ, если исследования с участием взрослых пациентов не дали результатов, как это было с ингибиторами IGFR-1 (рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1).

Вместо того чтобы ориентироваться на крупные фармацевтические фирмы, можно попробовать привлечь к разработке противоопухолевых препаратов



для детей небольшие компании — такие, например, как «Апейрон Байолоджикс» (Apeiron Biologics) со штаб-квартирой в Вене. Их ведущий проект — антители динутуксимаб-бета (APN311) — уже представлен к лицензированию в Евросоюзе для лечения нейробластомы — той самой опухоли, которая убила четырехлетнюю Зою.

Динутуксимаб-бета — это интересный пример того, как сотрудничество академической науки и фармацевтических компаний может привести к появлению нового препарата в педиатрической онкологии. Первоначально APN311 изучался исключительно учеными с целью использования на европейском рынке, и эти исследования финансировались европейскими благотворительными фондами. Затем разработку подхватила компания «Апейрон Байолоджикс», и работа завершилась подачей заявки на лицензирование препарата.

Ганс Лойбнер, главный исполнительный директор компании, уверен, что этот проект создал прецедент: «Первоначально мы заинтересовались APN311, потому что это был препарат для иммунотерапии рака, уже проходящий клинические исследования, а вовсе не потому, что мы думали о его использовании в педиатрической онкологии. Однако наша работа показала, что имеет смысл разрабатывать препараты именно для лечения детских опухолей. Во-первых, это правильно с этической точки зрения — мы помогаем серьезно больным детям, а во-вторых, этот проект коммерчески выгоден для нас». По его словам, компания, которая уже имеет в своем активе несколько препаратов, собирается продолжить работу по созданию лекарств для детской онкологии. Лойбнер полагает, что небольшие компании, занимающиеся биотехнологиями, лучше всего подходят для разработки препаратов, предназначенных для малых популяционных групп. «Мы разрабатываем препараты с более направленным действием, чем большие компании, — говорит доктор Лойбнер. — Обычно такие препа-

раты не интересны крупным фирмам, поскольку требуют больших вложений и имеют очень ограниченный рынок сбыта. Прогнозируемая прибыль от продаж нашего препарата для лечения нейробластомы по всему миру может составить примерно 100 миллионов евро. Для крупной фармацевтической компании, в которой процесс разработки препарата является менее гибким, этого может быть недостаточно. Однако получение финансовой поддержки для разработки “орфанных” препаратов в купе с установлением приемлемой цены на них может привлечь небольшие компании. Я думаю, что в будущем разработка таких препаратов войдет в сферу деятельности именно малых и средних компаний».

### Новые стимулы

Как указывает доктор Лойбнер, заинтересованность в разработке препаратов для лечения детских видов рака в большой степени зависит от стимулов, которые могут помочь компенсировать узкий рынок сбыта. Джеффри Сколник из компании «Тетралоджик» рассказывает о том, как это представляет себе рабочая группа Форума по разработке противоопухолевых препаратов. На форуме обсуждается модель распределения рисков, которая позволит авансом обеспечить некоторые льготы за участие в педиатрических программах. «Это может быть сделано на основе стратификации ППИ, что позволит разделить весь процесс разработки препарата на отдельные этапы. Если, например, исследования I фазы с тестированием эффективности проведены в соответствии с первой частью ППИ, компания может получить в качестве вознаграждения некоторые бонусы, например продление действия патента на несколько месяцев».

Создание новых стимулов для поощрения разработки препаратов, специально предназначенных для детей с онкологическими заболеваниями, является целью движения Unite2Cure и Платформы детской онкологии Форума по

разработке противоопухолевых препаратов (CDDF). Идея пришла из США, где Акт Надежды (Creating Hope Act) от 2011 года способствовал внедрению с помощью рыночных стимулов трех новых препаратов для лечения детских опухолей.

## Новый подход с участием всех заинтересованных сторон уже становится реальностью, но он пока не воплотился в конкретные результаты

В соответствии с Актом Надежды, компании, занимающиеся разработкой лекарственных препаратов для лечения тяжелых и редких заболеваний, в том числе детских опухолей, получают так называемый ваучер на приоритетное рассмотрение. Этот ваучер может использоваться для получения ускоренного одобрения любых препаратов, а не только используемых по редким показаниям. Поскольку ваучер на приоритетное рассмотрение может быть продан другой компании по системе, аналогичной схеме торговли квотами на углеродные выбросы в Евросоюзе, он приобретает рыночную ценность даже для небольших компаний с ограниченным перечнем разрабатываемых лекарств.

Ваучер, выданный в соответствии с американским Актом Надежды за разработку препарата унитуксин, показывает, насколько ценным может быть этот бонус: первоначально полученный компанией «Юнайтед Терапьютикс» (United Therapeutics) за препарат для лечения нейробластомы, этот ваучер был в 2015 году продан компании «ЭббВи» (AbbVie) за 350 миллионов долларов.

Может ли такая же система ваучеров работать на европейском рынке? Все заинтересованные стороны согласны с тем, что необходимы новые стимулы, соответствующие европейской реальности. Представитель ЕМА Ральф Хе-

ролд считает, что нужны дополнительные инструменты для поощрения исследований. «Ваучеры на приоритетное рассмотрение могут работать в педиатрии только в случае успешной разработки препарата. Однако исследования, показывающие, что перспективное вещество в конце концов оказалось неэффективным или недостаточно безопасным, тоже важны». Идеальные стимулы, по его мнению, должны поощрять качество проводимых исследований.

Джефффри Сколник рассматривает новые модели сотрудничества всех заинтересованных сторон как ключ к поощрению разработки лекарственных средств для использования в педиатрии. «Сейчас все бремя разработки новых лекарственных препаратов (я имею в виду время, ресурсы и затраты) ложится на фармацевтическую индустрию. Новые инициативы могли бы снизить риски,

связанные с созданием педиатрических препаратов, разделив это бремя между заинтересованными сторонами, включая представителей академической науки и людей, желающих заработать. Например, компании могли бы вложиться в научные исследования с целью поиска перспективного химического соединения, а фонды могли бы инвестировать средства для того, чтобы коммерческие организации проводили исследования, в которых они без этих вложений не были бы заинтересованы».

Однако все сходится в одном: необходимы срочные изменения в законодательстве, регулирующие разработку и внедрение лекарственных средств, используемых в педиатрии. Хорди Линарес Гарсиа, возглавляющий отделение ЕМА по научной поддержке разработки лекарственных средств, формулирует это следующим образом: «Мы многого достигли с тех пор, как стало

действовать постановление Евросоюза “О лекарственных средствах, применяемых в педиатрии”. Компании изменили свое отношение к педиатрическим препаратам как к побочной линии исследования. Однако это еще не все — многое еще предстоит сделать для детей, больных раком. Новый подход с участием всех заинтересованных сторон уже становится реальностью, но он пока не воплотился в конкретные результаты. Мы должны сделать следующий шаг: действительно улучшить результаты лечения».

Николь Скоби и пациентская организация, в которой она работает, твердо намерены добиваться осуществления этого шага в ближайшем будущем. «Я не хочу больше видеть, как матери теряют своих детей. Я не хочу слышать, как отцы говорят о своих дочерях в прошедшем времени. Я не могу это видеть и слышать. И не буду». ■



# Как улучшить лечение больных редкими видами опухолей?

*Могут ли в этом помочь Европейские справочные сети?*

Когда Европейская комиссия объявила о первом раунде подачи заявок на участие в Европейских справочных сетях (European Reference Networks), Анна Уэгстафф задалась вопросом: каким образом эти международные структуры смогут улучшить качество медицинской помощи, предоставляемой больным с редкими онкологическими заболеваниями, которые ежегодно диагностируются почти у полумиллиона европейцев?

**В**ряд ли кто-то хочет узнать, что у его пятнадцатилетней дочери злокачественная опухоль, которую нельзя вылечить, не удалив полностью желудок. Но когда врачи в одной из лучших детских клиник страны говорят вам, что они никогда не видели ничего подобного и не знают, как это лечить, — эта больница становится страшным местом, в котором чувствуешь себя очень неуютно.

Именно так почувствовала себя Джейн Брессингтон шесть лет назад. Хирурги, которым пришлось прервать операцию по удалению опухоли, после того как они увидели, насколько глубоко она проросла в стенки желудка пациентки-подростка, высказали предположение, что это могла быть гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО; gas-

trointestinal stromal tumour — GIST) — редкий вид саркомы, которая сама по себе относится к редким видам злокачественных опухолей и обычно встречается у пациентов 50–70 лет.

Анализы показали, что врачи были правы — это была редкая форма ГИСО, известная как детско-подростковая синдромальная ГИСО дикого типа (pediatric-adolescent wild-type syndromic — GIST/PAWS-GIST), хотя это определение является скорее описанием, чем классификацией: PAWS-GIST — это гастроинтестинальная стромальная опухоль, которая встречается в раннем возрасте и не связана с мутациями *KIT* и *PDGFRA*, характерными для 85% ГИСО. Таким образом, это чрезвычайно редко встречающаяся опухоль.

Джейн посоветовали согласиться на полное удаление желудка ее дочери. Кровотечение из опухоли вызывало тяжелую анемию, которую можно было купировать только с помощью регулярных переливаний крови и которое в конечном счете могло стать фатальным. Единственный выход — это удаление опухоли.

Джейн Брессингтон поступила так, как поступили бы многие другие в подобной ситуации: она начала поиск возможных вариантов лечения в интернете. В тот момент она отдала бы все что угодно, только бы найти клинику по лечению PAWS-GIST в Великобритании или в любом другом месте Европы — клинику, которая специализируется на лечении детей и подростков, таких как ее дочь, имеет достаточный опыт в этой

области и занимается исследованиями. Но такой клиники она не нашла.

К счастью, благодаря совету одного из врачей, который проводил собственные исследования в этой области, Джейн и ее дочь нашли то, что искали, в Америке. Единственная в мире на тот момент консультативная группа по PAWS-GIST дважды в год собирала в Бетесде (пригород Вашингтона, где находится комплекс научно-исследовательских центров «Национальные институты здравоохранения») специалистов со всей страны для проведения консультаций с пациентами, которым посчастливилось туда попасть.

Джейн Брессингтон вернулась домой из США с двумя твердыми намерениями. Во-первых, она собиралась сказать решительное «нет» в ответ на предложение удалить желудок ее дочери. Совет, который она получила от самых осведомленных в этой области людей, звучал категорично: «Любой ценой сопротивляйтесь удалению желудка. Вам нужно обязательно найти способ остановить кровотечения. Девочка должна расти, должна питаться, ей необходим желудок». Во-вторых, она твердо решила добиваться создания аналогичной консультативной группы в Великобритании.

### Европейские справочные сети

Существует около 200 различных видов редких опухолей (редкими считаются опухоли с частотой менее шести случаев в год на 100 тысяч населения), и ежегодно такие опухоли диагностируются более чем у полумиллиона жителей

Европы (EJC. 2011;47:2492–2511). Почти 120 тысяч из них – это опухоли, которые встречаются менее чем у одного на 100 тысяч

щие достаточно опыта в лечении подобных заболеваний, чтобы дать им возможность выжить и сохранить приемлемое качество жизни. Увы, многим не удастся найти то, что они ищут.

Однако шансы найти специализированные центры могут значительно увеличиться благодаря политике Евросоюза, направленной на создание Европейских справочных сетей (ERNS) в рамках Директивы 2011 года о правах пациентов на трансграничное медицинское обслуживание. Основная идея состоит в том, чтобы гармонизировать и усовершенствовать стандарты лечения пациентов с редкими заболеваниями во всей Европе путем создания сетей, связывающих специализированные экспертные центры в пределах одной страны и в разных странах – членах Евросоюза.

Еще предстоит определиться с тем, как эти сети будут функционировать на практике. О начале первого раунда подачи заявок на участие Еврокомиссия объявила в середине марта. Но, поскольку вопросы здравоохранения не входят в ее компетенцию, решение о принятии или отклонении заявок будет приниматься Советом стран – членом Евросоюза (Board of Member States), который обсудит их после окончания первого раунда летом этого года. Паоло Касали, председатель рабочей группы Европейского движения по борьбе с редкими видами рака (Rare Cancers Europe; [rarecancers.eu](http://rarecancers.eu)) и один из инициаторов создания таких сетей, ждет этого момента с нетерпением и надеждой.



**Двенадцать групп редких опухолей. Исследование, проведенное в рамках Проекта по редким видам рака, который финансировался Евросоюзом, идентифицировало почти 200 видов таких опухолей. Участники движения Rare Cancers Europe объединили их в 12 родственных групп и считают, что каждая из этих групп должна иметь свою Европейскую справочную сеть**

населения. Многие пациенты, узнав о своем диагнозе, так же как Джейн Брессингтон, начинают искать в интернете врачей или медицинские центры, имею-

## Надежды и опасения

Когда речь идет об организации сетевого взаимодействия с целью улучшить лечение больных редкими видами рака, можно с уверенностью сказать, что никто не делает это лучше, чем детские онкологи. Все виды опухолей у детей — это редкие опухоли, и в течение нескольких десятилетий специалисты в области детской онкологии сотрудничали в проведении клинических исследований для того, чтобы добиться наилучших возможных результатов.

В последние годы их опыт взяли на вооружение специалисты по другим видам редких опухолей, которые также использовали финансовую поддержку Евросоюза для реализации собственных аналогичных проектов. Доктор Касали сам сыграл ключевую роль в организации сети Concatinet, которая позволила связать между собой врачей из целого ряда европейских стран, имеющих опыт диагностики и лечения более 25 видов опухолей соединительной ткани, известных как саркомы.

Самые большие надежды доктора Касали связаны с тем, что деятельность Европейских справочных сетей будет привязана к деятельности уже существующих сообществ врачей, занимающихся редкими заболеваниями, подобно созданной им сети Concatinet, а самые большие опасения — с тем, что этого не случится.

Одной из серьезных проблем является то, что Совет стран — членов Евросоюза, по-видимому, реально не осознает, сколько людей в Европе больны редкими видами рака. «По устоявшемуся мнению, редкие виды рака совокупно составляют около 20% от всех вновь диагностируемых случаев. Очевидно, что это одна из основных проблем онкологии. Это необходимо хорошо понимать, в противном случае эти сети не будут действовать», — предупреждает доктор Касали.

Усилиями участников движения Rare Cancers Europe почти 200 видов редких опухолей были объединены в 12 родственных групп, для каждой из которых

существуют свое экспертное сообщество, свои клиники, успешно работающие в этой области, и свои пациенты. Однако информация, поступающая из Совета стран — членов Евросоюза, свидетельствует о том, что общее число сетей, которые они собираются организовать, будет не больше двух-трех.

Это означает, что будет создана одна сеть для всех детских опухолей (такой трехлетний пилотный проект уже реализуется — см. текст в рамке на с. 55) и одна для онкогематологических заболеваний, возможно, объединенных с другими редкими заболеваниями крови. По-видимому, за весь спектр редких солидных опухолей, встречающихся у взрослых, также будет отвечать одна сеть, и это при том, что для каждого вида существуют свое сообщество экспертов и свои эталонные клиники; каждый из них требует особого подхода к диагностике и лечению, а кроме того, узкие специалисты в Европе уже давно активно взаимодействуют в рамках своих профессиональных сообществ.

Доктор Касали допускает возможность организации внутри одной большой сети нескольких более мелких подсетей, но считает, что это приведет к дополнительным бюрократическим сложностям. Специалисты по саркоме уже сотрудничают друг с другом и постоянно встречаются на конференциях и других форумах, как и онкологи, специализирующиеся на опухолях головы и шеи или эндокринной системы, поэтому вполне логичным будет выстраивание справочных сетей, отражающих эту реальность.

Еще одной проблемой доктор Касали считает научные исследования. Связь между исследованиями и практикой — это тема, которая постоянно звучит в онкологическом сообществе, но ни в какой другой области она не играет столь важной роли, как в области редких онкологических заболеваний, где доказательная база для диагностики и лечения практически отсутствует, а небольшое количество больных буквально заставляет при-

влекать почти каждого пациента к участию в клинических исследованиях или, по крайней мере, делать все, чтобы детали его истории болезни пополнили базу знаний об этом виде опухоли.

## Связь между исследованиями и практикой — это тема, которая постоянно звучит в онкологическом сообществе, но ни в какой другой области она не играет столь важной роли, как в области редких онкологических заболеваний

Однако когда этот вопрос был поднят в октябре прошлого года на совещании Еврокомиссии, посвященном организации Европейских справочных сетей, ее члены выразили свою позицию вполне определенно: основная цель сетей — это помощь в лечении, они не предназначены для исследований. Доктор Касали, тем не менее, считает, что одно не мешает другому: «Мы вполне можем проводить лечение, не отказываясь от исследовательских целей». То, что сети фокусируют внимание именно на лечении, отражено в их структуре: в качестве специализированных экспертных центров к ним могут присоединяться только лечебные учреждения. Органам, ответственным за создание клинических рекомендаций, таким как Европейское общество медицинской онкологии (ESMO), и исследовательским организациям, таким как Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC), которая сейчас занимается созданием скрининговой платформы для ускорения доступа к клиническим исследованиям, в этих сетях, вероятно, будет отведена второстепенная роль.

«Почему бы не принять реальность и не начать выстраивать сети на базе тех, которые уже сложились в онкологическом сообществе за последние десятиле-

тия?» — спрашивает доктор Касали, который не видит оснований начинать сетевое взаимодействие онкологов в Европе с чистого листа.

### Как заставить сети работать?

Паоло Касали признает, что даже если события будут развиваться по наихудшему сценарию, Европейские справочные сети станут огромным шагом вперед, поскольку экспертные центры, входящие в эти сети, будут поддерживаться правительствами своих стран. Это означает, что у пациентов появится возможность обратиться в один из европейских центров, который поддерживается их правительством и связан с официальной Европейской справочной сетью.

Это также создаст условия для развития аналогичных сетей внутри каждой страны и будет способствовать тому, что больные редкими видами рака будут направляться для диагностики, лечения или консультаций к профессионалам, наиболее компетентным в данной области, а не лечиться у первого попавшегося врача. «Очевидно, что одни системы здравоохранения лучше приспособлены к работе с редкими видами рака, чем другие, — говорит доктор Касали. — Наша инициатива может способствовать гармонизации этой работы, поскольку к ней будут привлечены правительственные структуры».

Он добавляет, что сообщество онкологов — специалистов по редким видам рака не собирается сидеть сложа руки и ждать, пока кто-то создаст эти сети. С помощью активистов движения Rare Cancers Europe было достигнуто соглашение о начале Европейской кампании по редким видам рака (European Joint Action on Rare Cancers) «с глобальной целью помочь выстроить Европейские справочные сети таким образом, чтобы они были максимально удобны для всех стран-участниц».

Общеввропейская кампания должна развиваться достаточно быстро, если принять во внимание, что уже определе-

на структура сетей и объявлен первый раунд подачи заявок. Однако еще предстоит разобраться в том, как эти сети будут работать на практике.

Поскольку среди активистов кампании есть представители многих государств — членов Евросоюза, это хорошая возможность понять, насколько в Европейских справочных сетях будут учтены потребности и приоритеты каждой страны. Например, доктор Касали, представляющий Италию с населением 60 миллионов человек, видит их как объединения национальных сетей, или «сети сетей». В Италии ежегодно регистрируется две тысячи новых случаев саркомы, поэтому роль национальной сети будет заключаться в том, чтобы обеспечивать пациентам из любой части страны доступ к экспертной диагностике и планированию лечения, а не в обсуждении обычных случаев на международном уровне.

И, напротив, Словения с ее населением в два миллиона человек заинтересована в более пристальном внимании к своим ста случаям в год, поскольку они включают различные виды саркомы на разных стадиях у больных с различными потребностями и приоритетами. Для словенских специалистов по саркоме возможность обсудить их случаи с экспертами из других стран может оказаться весьма полезной. Для них менее актуально создание национальной справочной сети, поскольку все лечение сложных и редких случаев сосредоточено в Институте онкологии в Любляне.

Таня Чуфер, профессор онкологии Люблянского университета, хотела бы, чтобы Общеввропейская кампания подняла вопрос о допуске пациентов к участию в клинических исследованиях в других европейских странах. Она считает это чрезвычайно важным для больных редкими видами рака и подчеркивает, что необходимо найти решение этой проблемы, поскольку в сферу деятельности Европейских справочных сетей эти вопросы не входят, а ситуация усугубляется тем, что в Европе очень

много небольших стран и все больше и больше диагностируется редких видов опухолей.

Она приводит в пример ROS-положительный рак легкого, который составляет около 1% всех случаев немелкоклеточного рака легкого. «Стандарта лечения не существует, поэтому пациенты с такими опухолями должны быть допущены к клиническим исследованиям в более крупных странах. Мы сами не можем проводить клинические исследования редких видов рака, поскольку у нас маленькая страна», — говорит профессор Чуфер. Она надеется, что при наличии аккредитованных экспертных центров и Европейских справочных сетей получить доступ к клиническим исследованиям за рубежом будет гораздо легче.

### «Стандарта лечения не существует, поэтому пациенты с такими опухолями должны быть допущены к клиническим исследованиям в более крупных странах»

Защитники интересов пациентов настаивают на своих приоритетах. Для Паулины Гмай, активиста польской пациентской группы Общества помощи больным саркомой, наличие экспертного центра, получающего государственную поддержку, — это еще далеко не все. В Польше есть организация, которая функционирует как справочный центр, но проблема в том, что это единственный центр, обслуживающий большую страну с населением сорок миллионов человек, и предназначен он только для взрослых пациентов. Она считает, что основная проблема заключается в поздней диагностике, причинами которой являются общая неосведомленность людей, в том числе врачей общей практики, отсутствие точной информации у пациентов, плохое взаимодействие между врачами и больными и

бедность, которая ограничивает доступ к качественному лечению. По ее словам, в Польше очень многие не могут себе позволить съездить на консультацию к специалисту в другой город, не говоря уже о другой стране.

Паулина Гмай полагает, что эффективные Европейские сети могли бы сделать многое для решения хотя бы части этих проблем. Они могли бы, например, передавать важную для больных информацию пациентским организациям, которые взяли бы на себя обязанность по ее распространению (например, информацию о клинических исследованиях для тех, кто может себе позволить заплатить). Они также могли бы дать пациентам возможность получать «второе мнение» по поводу их состояния или помочь гармонизировать стандарты лечения.

В Бельгии существует почти противоположная проблема. Вероник де Грэв, президент пациентской организации NET & MEN, объединяющей пациентов с нейроэндокринными опухолями (NET) и множественной эндокринной неоплазией (MEN), говорит, что в Бельгии есть несколько центров и опытные специалисты, занимающиеся этими опухолями (больше для NET, несколько меньше для MEN), но пациенты часто не знают, где их найти. «Даже врачи общей практики не знают, куда направлять своих пациентов, чтобы обеспечить им надлежащее лечение, — говорит Вероник, — поскольку у нас нет официальных списков аккредитованных центров и опытных специалистов по NET. Правительство сейчас пытается создать единый портал, на котором больные и врачи могли бы найти необходимую им информацию».

Опасения Вероник де Грэв связаны с тем, что модель Европейских справочных сетей с ее особым акцентом на экспертные центры может привести к тому, что их услуги будут более централизованными, чем необходимо. «Отдельный справочный центр по NET — это не то, о чем мы мечтаем в Бельгии, —

## Педиатрический пилотный проект



Справочные сети по детской онкологии сейчас создаются в виде пилотного проекта. Проект ExPO-r-Net (European Expert Pediatric Oncology Reference Network for Diagnostic and Treatment – <http://expornet.siope.comsbbox.com/>), рассчитанный на три года, стартовал в 2014 году.

В рамках проекта:

- решаются технические и правовые (врачебная тайна, врачебная ответственность) вопросы, с которыми связано проведение международных мероприятий в сфере онкологии;
- устанавливаются категории больных, которые требуют особой концентрации опыта и ресурсов, т. е. те, кому Европейские справочные сети могут быть особенно полезны;
- разрабатываются схемы партнерства, призванные улучшить доступ к высококачественной медицинской помощи в тех странах, где она еще не доступна из-за небольшого количества случаев и/или недостатка местных ресурсов; там, где это возможно, акцент делается именно на продвижении информационной осведомленности (информации, а не больных).

В проект включены 18 основных участников и более 50 профессиональных партнеров (специалисты, больницы, институты) из 17 стран, не говоря уже о пациентах и их родителях.

говорит она. — Я бы предпочла, чтобы лечение осуществлялось совместно экспертными центрами и отдельными клиниками. Необходимо считаться с тем, к чему люди привыкли».

## Пространство для маневра?

Если коротко суммировать все вышесказанное, можно сделать вывод, что существует множество взглядов и мнений относительно того, как должны функционировать Европейские справочные сети. Но сможет ли сообщество специалистов по редким видам рака реально повлиять на их работу?

Если судить по истории с PAWS-GIST, то ответом будет безусловное «да». После своего возвращения из США Джейн Брессингтон начала свои попытки создания аналогичной группы в Великобритании с того, что набрала в Google «Dr + GIST» — и получила список из 33 имен британских врачей. Вместе с представителем пациентской группы GIST

Support UK она написала каждому из них письмо следующего содержания: «Мы находимся в ужасной ситуации. Никто не знает, от какой болезни страдают наши дочери, никто не знает, как ее лечить. Мы хотим создать в Великобритании специальную группу и объединить наши усилия».

На письмо ответили одиннадцать врачей, и один из них, Рамеш Булусу из клиники Адденбрукс в Кембридже, написал, что был бы счастлив возглавить эту инициативу. Последовали четыре года сумасшедшей работы: поиск средств, создание банка тканей, изучение онкологических регистров. В результате список больных увеличился с трех до семидесяти. Возникла также инициатива по изучению PAWS-GIST: ее цель — направить усилия мультидисциплинарной команды врачей на улучшение лечения и поиск новых методов борьбы с этим редким видом рака.

Если вы наберете аббревиатуру PAWS-GIST в Google в любом месте



Вторая в мире консультативная группа, специализирующаяся на PAWS-GIST. На фото Джейн Брессингтон (крайняя справа), которая так много сделала для того, чтобы эта группа стала реальностью, вместе со своими соратниками (справа налево): Дочка Давидсон (медсестра, специализирующаяся на саркоме), Ричард Хардвик (хирург – специалист по верхнему отделу желудочно-кишечного тракта), Рамеш Булусу (врач-онколог и руководитель группы), Палма Дилео (онколог, специалист по саркоме) и Джейсон Боссерт (бывший менеджер проекта).

Европейские справочные сети смогут помочь больным редкими онкологическими заболеваниями найти в Европе специализированный центр, имеющий государственную аккредитацию, в который они могли бы обратиться. Но их влияние на проведение клинических исследований и распространение передового опыта лечения будет зависеть от того, насколько их деятельность впишется в уже существующую модель международного сотрудничества специалистов по редким видам опухолей.

земного шара, вы найдете ссылку на вторую в мире консультативную группу, занимающуюся этим заболеванием ([www.pawsgistclinic.org.uk](http://www.pawsgistclinic.org.uk)). Участники группы собираются четыре раза в год и

оказали помощь уже сорока пациентам; информацию о группе собираются включить в обновленное издание клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГИСО в Великобрита-

нии. Пациенты из разных стран Европы пишут доктору Булусу, врачи подходят к нему на конференциях, чтобы поговорить о том, как организовать нечто подобное в их странах. Несколько недель назад группа PAWS-GIST получила первые предложения по поводу стартового финансирования двух исследовательских проектов. «Мечты начинают сбываться», – говорит Джейн Брессингтон.

Чего она ожидает от Европейских справочных сетей? «Они должны помочь изменить существующую ситуацию к лучшему, – говорит Джейн. – Это должна быть система, которая облегчает проведение исследований: сеть регистров ГИСО, включающих всю необходимую информацию, в том числе сведения о мутационном статусе (тестирование на наличие мутаций должно стать обязательным); сеть банков ткани; сеть специализированных центров по лечению больных PAWS-GIST, которые должны работать в тандеме с врачами на местах».

Это звучит не совсем так, как представляет себе Комиссия. Но пока мы ждем от специалистов первых заявок на участие, можно еще многое обсудить. С такими энтузиастами, как Джейн Брессингтон, у нас есть шанс, что справочные сети действительно дадут то, чего ждут от них больные с редкими видами опухолей. ■





## Конец эры микроскопа?

**Мария Делейни** Новое поколение высокоточных цифровых сканеров угрожает вытеснить инструмент, который многие десятилетия был неотъемлемым атрибутом патоморфологов.

**П**редметные стекла с образцами клеток и тканей, или, как их часто называют «слайды», разложены стопками на полках в лаборатории в ожидании, пока патоморфолог положит их под микроскоп. Аналоговая система в цифровом мире...

По мнению Майкла МакКенны, ведущего специалиста в области клинической патологии в госпитале Алтнагелвин в Северной Ирландии, экран монитора значительно удобнее слайдов. «Мы заинтересованы в том, чтобы использовать для анализа образцов экран компьютера, поскольку это делает нашу работу гораздо более эффективной и продуктивной», — считает доктор МакКенна. В настоящее время он пытается найти механизм, который позволит сканировать слайды и сделать их доступными посредством уже существующей системы архивирования и передачи изображений (PACS — Picture Archiving and Communication System).

В Европе есть ряд патологоанатомических лабораторий, которые уже перешли на работу в цифровом формате. LabPON, крупная лаборатория в Нидерландах, сделала это одной из первых.

Другой пример — клиника Линчэпинга в Швеции. Три года назад все гистологические препараты в Линчэпинге были переведены в цифровой формат, и сейчас там ежегодно сканируется почти 200 тысяч образцов. Вместо того чтобы изучать гистологические препараты под микроскопом, доктор Арриго Капитанио, патолог-консультант клиники, анализирует изображение образца в высоком разрешении на экране монитора.

Он отмечает, что цифровые технологии уже позволили усовершенствовать работу во многих областях, и патоморфология не должна стать исключением. «Сегодня стажер-радиолог и представить себе не может, что инструментов, которыми он пользуется каждый день, тридцать лет назад еще не существовало», — говорит доктор Капитанио.

Лаборатория в Линчэпинге оснащена шестью сканерами: четыре из них предназначены для диагностических препаратов, один — для больших гистологических срезов и еще один — для научных исследований. Работа идет круглосуточно, позволяя производить сканирование почти в режиме реального времени. Линчэпинг сотрудничает с различными

крупными компаниями, производящими оборудование: сканеры Hamamatsu и Aregio, цифровая платформа SECTRA.

Огромное преимущество цифровой системы в том, считает доктор Капитанио, что «вы можете, используя электронную почту или Skype, попросить, например, коллегу из Нью-Йорка посмотреть слайд и узнать его мнение». Это означает, что патологи могут получить более широкий доступ к экспертным мнениям и оценкам без лишних проволочек.

### Патологи могут получить более широкий доступ к экспертным мнениям и оценкам без лишних проволочек

В отсутствие сканера получение «второго мнения» по поводу образца занимает гораздо больше времени. Во-первых, вы должны отправить своему коллеге письмо по электронной почте, затем послать препараты. При этом вы беспокоитесь о сохранности хрупких



стекло при транспортировке, о возможных задержках при отправке и доставке, не говоря уже о риске потери «ценного груза». «И в этом мы видим преимущества», — добавляет доктор Капитанио.

В клинике Алтнагелвин система PACS, используемая сейчас в лучевой диагностике, была внедрена как часть масштабного проекта, в который включены два центра обработки данных и 27 клиник по всей Северной Ирландии. Эта система, известная как NIPACS и базирующаяся на платформе компании SECTRA, не только оцифровывает все изображения, отчеты и запросы радиологов внутри каждой больницы, но и связывает между собой все клиники, включенные в систему. Брендан Делвин, радиолог из Алтнагелвина, был одним из тех, кто активно добивался внедрения этой системы.

Доктор Делвин вспоминает, как вскоре после того, как система начала рабо-

тать, он получил письмо от своего коллеги из больницы, расположенной за сто километров от Алтнагелвина, с просьбой высказать «второе мнение» по поводу компьютерной томограммы печени. Благодаря тому что система автоматически связывает полученное изображение с базой данных, он смог отправить ответ в течение нескольких минут. «Раньше на это потребовалось бы несколько дней, — говорит Делвин. — Система обеспечивает скорость, эффективность и качество».

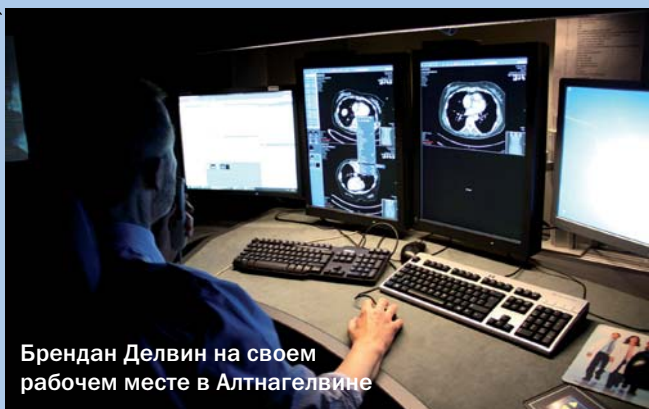
Сейчас Делвин, который сотрудничает с компанией SECTRA, способствуя внедрению цифровых платформ, считает, что все медицинские изображения должны обрабатываться и храниться в единой большой системе. NIPACS как раз удовлетворяет этим требованиям. Доктор Делвин отмечает, что патоморфология — это только одна из областей медицины,

которая нуждается в подобной системе. Нельзя забывать и о медицинской фотографии, изучении диабетической ретинопатии, дерматологии, кардиологии, ультразвуковой диагностике.

### Внимательный взгляд

По мнению доктора Делвина, когда патоморфология станет такой же частью NIPACS, какой является лучевая диагностика в Алтнагелвине, это существенно отразится на качестве анализа образцов. «Это настоящая революция, поскольку теперь вся мультидисциплинарная команда специалистов одновременно будет иметь доступ к изображениям и это даст возможность обсудить каждый конкретный случай и выслушать разные мнения», — считает он. Самому Делвину нравится, когда ему задают острые вопросы, и он вынужден отстаивать свое за-

Maria Delaney



Брендан Делвин на своем рабочем месте в Алтнагелвине

### NIPACS – виртуальное подразделение службы здравоохранения

Одним из крупнейших проектов RIS/PACS (радиологическая информационная система/система архивирования и передачи изображений), когда-либо создававшихся в мире, стала система NIPACS в Северной Ирландии, объединившая в единую сеть 27 клиник.

Основой системы является цифровая платформа компании SECTRA, которая ежегодно обрабатывает более

1,4 миллиона изображений. Все радиологические изображения, полученные в больницах, включенных в систему, хранятся в центральном архиве в Белфасте.

NIPACS – это фактически виртуальное радиологическое отделение, работающее на всю Северную Ирландию и обеспечивающее доступ ко всем изображениям и отчетам, что позволяет интегрировать работу разбросанных по всей стране подразделений лучевой диагностики и, таким образом, свести к минимуму проблемы, связанные с обучением, и клинические риски.

Присвоение каждому жителю Северной Ирландии индивидуального номера Health & Care явилось ключевым фактором, способствовавшим внедрению системы, говорит Брендан Делвин, бывший ведущий радиолог NIPACS. «Введение идентификационных номеров является стержнем всех интеграционных систем, поскольку благодаря этому вы не можете перепутать изображения, – считает Делвин. – Это имеет огромное медицинское и правовое значение».

Служба NIPACS начала действовать в 2009 году после многолетнего подготовительного периода. Стоимость новой технологии составляет 31 миллион фунтов стерлингов (40 миллионов евро) за 10 лет.

ключение, поскольку считает это необходимым условием обеспечения качества работы. «Мне нравится, когда мой отчет не просто читают», – говорит он.

Такой опыт уже есть в лаборатории LabPON в Нидерландах, как утверждает Алекси Байдошвили, патоморфолог и руководитель проекта по внедрению цифровых технологий. Использование цифровых файлов позволяет сделать работу мультидисциплинарных медицинских бригад гораздо более эффективной: меньше времени уходит на консультации, есть возможность сравнить целый ряд слайдов. Кроме того, это создает удобные условия для работы и оптимизирует логистику.

Правда, следует отметить, что в этом списке преимуществ отсутствует такой пункт, как качество изображения. По мнению доктора Байдошвили, оно уступает качеству изображения под микроскопом. «Это вопрос выбора, – считает ученый. – Более низкое качество изображения вполне компенсируется лучшими возможностями для диагностики

и логистики. Кроме того, эта проблема будет решена в ближайшем будущем, поскольку сканеры становятся совершеннее с каждым годом».

Арриго Капитанио, однако, считает, что это вообще не проблема. Главное – это «узнать» образец. Он приводит интересное сравнение: по его мнению, Джорджа Клуни и Наоми Кэмпбелл ничуть не труднее узнать по фотографии, чем при личной встрече. «На цифровом изображении прекрасно видна и сама ткань, и присутствующие в ней изменения. Этого вполне достаточно для диагностики», – говорит доктор Капитанио.

#### Необходимые изменения

Внедрение каких-либо значительных изменений в устоявшиеся сложные процедуры редко проходит гладко, особенно если речь идет об информационных системах. Арриго Капитанио утверждает, что основной проблемой в его лаборатории в Линчэпинге стал сам переход от микроскопа к компьютеру. «Некото-

рые патологи просто не хотели этого делать», – говорит он. Для многих поворотным моментом стала возможность поэкспериментировать с цифровой системой. «Мои коллеги, которые вначале восприняли систему скептически, теперь прекрасно с ней работают, а некоторые стали ее горячими сторонниками», – говорит Арриго Капитанио, хотя он вынужден признать, что часть его коллег до сих пор предпочитают работать со «стеклышками».

### «Коллеги, которые вначале восприняли систему скептически, теперь прекрасно с ней работают, а некоторые стали ее горячими сторонниками»

Патоморфологи в Линчэпинге обычно получают для анализа как цифровое изображение, так и гистологический препарат – слайд. Это необходимо, по-



**Возможность получать доступ к образцам через интернет, сравнивать различные препараты и исследовать отдельные участки под большим увеличением – как это делает Алекси Байдошвили у монитора в своей лаборатории LabPON в Нидерландах, – все это способствует повышению эффективности обсуждения клинических случаев на конференциях мультидисциплинарных медицинских бригад**

скольку, несмотря на контроль качества, примерно в 3% случаев цифровое изображение оказывается «смазанным». «Вместо того чтобы отослать образец обратно, я смотрю в микроскоп, поскольку это позволяет сэкономить время», – признается доктор Капитанио.

В его больнице переход на цифровую систему потребовал значительной реорганизации всей патоморфологической лаборатории, чтобы стандартизировать процедуру сканирования и получения цифровых изображений высокого качества.

Некоторые технические проблемы, с которыми столкнулись сотрудники лаборатории в Линчепинге при сканировании образцов, – это прозрачность покровных стекол, высушивание слайдов перед сканированием, а для малых гистологических образцов – обеспечение правильного расположения среза на предметном стекле.

Майкл МакКенна из Северной Ирландии считает, что в клинике Алтнагелвин столь масштабной перестройки работы не потребуется, поскольку деятельность патологоанатомической лаборатории организована четко и последо-

вательно и добавление в конце еще одной процедуры – электронного сканирования – не должно вызвать серьезных затруднений. Лаборатория располагается в новом здании на территории больницы, и там вполне достаточно места для установки современного оборудования. «Когда лаборатория только создавалась, мы уже знали, что развиваются новые технологии, что те процедуры, которые мы привыкли делать вручную, будут автоматизироваться и что автоматизированные процессы будут занимать все больше места в нашей деятельности», – объясняет патолог. Доктор МакКенна показывает полки в углу лаборатории, где сейчас хранятся слайды. Здесь он намерен установить новые сканеры. Правда, он признает, что не все лаборатории строились с учетом новых технологий, и это может привести к проблемам. «Некоторым потребуются дополнительные средства на создание инфраструктуры, если в лаборатории слишком мало места. В таком случае это не просто вопрос покупки оборудования, это еще вопрос перестройки или расширения лаборатории для увеличения полезных площадей».

Необходимость соответствовать новым требованиям, которые предъявляют цифровые технологии, может повлечь и другие изменения. Алекси Байдошвили говорит, что с тех пор, как лаборатория LabPON начала работать с цифровой системой в июле прошлого года, им трижды пришлось менять сервер. «Каждый раз, когда мы начинали использовать больше сканеров или большее число патологов подключалось к работе с цифровым оборудованием, процесс замедлялся», – признается доктор Байдошвили.

Сейчас в лаборатории используются четыре сканера, а также имеется два запасных, что позволяет обрабатывать 300 тысяч образцов в год. Как для сканеров, так и для цифровой платформы используется программное обеспечение Philips Digital Pathology Solution.

Изменение привычной практики повлекло за собой и новые профессиональные риски для здоровья сотрудников подразделения. У некоторых из них развиваются состояния, связанные с постоянным напряжением: травмы от повторяющихся действий – воспаление плечевого и локтевого суставов как следствие непрерывного перемещения изображений с помощью компьютерной мыши в течение рабочего дня.

Алекси Байдошвили отмечает, что работа с микроскопом – это еще одна причина возможных проблем, но вместе с тем ему совсем не хотелось бы, чтобы внедрение новых технологий повлекло за собой и новые риски для здоровья. В партнерстве с компанией Philips в LabPON созданы дополнительные интерфейсы, такие как, например, сенсорная панель, и доктор Байдошвили рассказывает, что он работает в течение дня по очереди с мышью и сенсорной панелью, использует обе руки, таким образом защищая себя от хронической травмы.

Брендан Делвин также признает существование этой проблемы и говорит, что эргономика является важной частью сервоирландского проекта. Его собствен-

ное рабочее кресло может наклоняться, подниматься или опускаться, обеспечивая максимальный комфорт; кроме того, он использует эргономичную многокнопочную мышь, что позволяет свести до минимума работу с клавиатурой.

«Если вам удобно работать, вы не будете отвлекаться», — говорит Делвин. Его рабочее место находится в темной комнате, стены которой обиты специальными панелями, приглушающими звук. Еще несколько рабочих столов находятся в общей комнате, для того чтобы упростить общение с коллегами и быстро получить «второе мнение». «Все это способствует повышению качества результатов», — считает доктор Делвин.

Что касается Майкла МакКенны, для него переход к цифровому формату оказывается не таким быстрым, несмотря на то что он с нетерпением ждет, когда придет время поменять шкалу Верньера в микроскопе на клик компьютерной мышью. «Сейчас измерения — это трудоемкий и утомительный процесс, — объясняет он. — С введением цифрового изображения линейка будет прямо перед вами на экране, и вам останется только передвинуть ее в нужное место. Это не только упрощает процесс, но и повышает точность, а кроме того, дает патологу возможность тут же зафиксировать результат измерения».

### Цифровое будущее

Сегодня применение цифровых технологий в патологоанатомических исследованиях и в Линчэпинге, и в лаборатории LabPON ограничивается только гистологическими образцами. Как объясняет Арриго Капитанио, это происходит потому, что срез ткани или опухоли располагается на предметном стекле и одноуровневое сканирование с фокусной глубиной в один микрон является достаточным для образцов такого типа.

Цитологические образцы, напротив, состоят из клеток, полученных из жидких сред организма, таких как моча или мокрота, из брюшной или грудной по-



### Ресурс для исследования

Помимо практического применения для диагностики в клинической практике, сканирование слайдов ведется и для исследовательских проектов. Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) реализует ряд проектов с использованием оцифрованных образцов.

Отчет патологов в исследовании INNOVATION (<http://tinyurl.com/eortc-innovation>) включает оценку регрессии опухоли после неoadъювантной терапии HER-2-положительного операбельного рака желудка. Это будет сделано с использованием цифровых изображений, которые будут доступны членам экспертной группы через интернет.

В исследовании EVIDENCE (<http://tinyurl.com/eortc-evidence>) сканирование слайдов осуществляется с целью количественной оценки с помощью цифровых методов процента остаточных жизнеспособных опухолевых клеток в первичном очаге немелкоклеточного рака легкого на ранней стадии.

EORTC также планирует создать цифровую платформу для просмотра отсканированных слайдов, которая задумывается как часть новой программы SPECTA (Screening Patients for Efficient Clinical Trial Access) — «Скрининг пациентов для эффективного доступа к клиническим исследованиям». Эдит Шепесси, занимающаяся в EORTC трансляционными исследованиями, считает, что это особенно актуально для проектов, в которых изучаются торакальные и редкие опухоли, — SPECTALung и SPECTArare.

лости. Для анализа этих клеток необходимо микрофокусирование, которое подразумевает изменение фокусного расстояния секунда за секундой для того, чтобы увидеть различные уровни на препаратах. «Для того чтобы сделать это в цифровом формате, необходимо провести сканирование нескольких уровней, а затем использовать специальную программу, позволяющую увидеть все эти уровни», — говорит доктор Капитанио. Это требует длительного времени и большого количества данных, что при существующих технических возможностях не позволяет использовать данный метод для рутинных диагностических процедур.

Тем не менее в Линчэпинге сканирование цитологических образцов проводится с целью обучения, документирования и исследования. Ряд компаний сейчас работают над новыми типами сканеров, которые могут выполнять эти процедуры автоматически.

Аргументы в пользу экономии при переходе на цифровой формат в основном связаны с упрощением работы патологов, а не со снижением нагрузки на лабораторию. Фактически сканирование является процедурой, дополняющей обычный процесс изготовления слайдов. В этом состоит отличие патологии от радиологии, где вы можете отказаться от изготовления традиционных снимков и

связанных с этим расходов и сразу получать изображения в цифровом формате.

При переходе на цифровые технологии патологоанатомическая лаборатория также может сэкономить на хранении. «Теперь вам не нужно хранить стеклянные препараты, поскольку у вас есть цифровое изображение, которое может храниться столько, сколько необходимо», — говорит Майкл МакКенна. Это означает, что традиционные слайды через короткий промежуток времени можно будет ликвидировать, что, по словам доктора Капитанио, даст значительную экономию средств, поскольку стоимость хранения стекол постоянно растет, в то время как стоимость хранения цифровых изображений снижается. На его предыдущей работе, в больнице

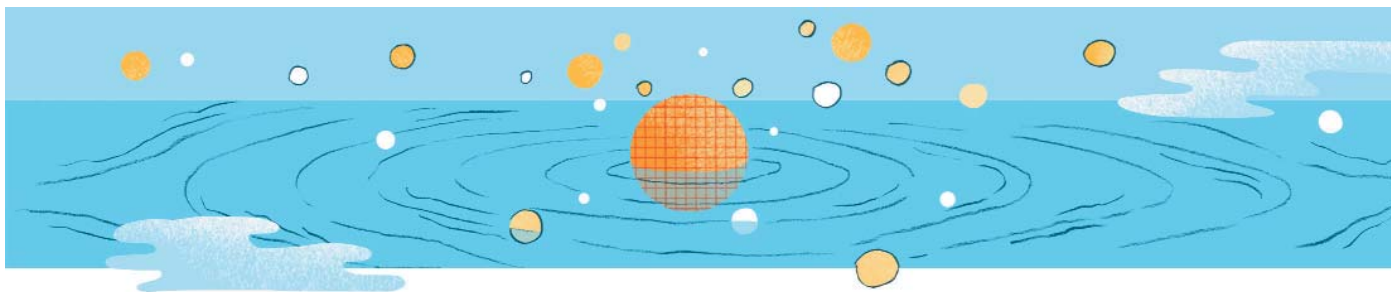
Университетского колледжа в Лондоне, хранение слайдов обходилось очень дорого и было так неудобно, что их приходилось периодически отправлять для хранения в Уэльс на грузовике.

Есть много соображений относительно будущего патоморфологии, но должны ли все-таки патологи отказаться от микроскопа в пользу компьютерного экрана? Ответ доктора Капитанио прост: «Почему нет? Мы живем в цифровую эру».

Для Алекси Байдошвили этот вопрос вообще не актуален. Он уже думает о следующем шаге цифровой патологии. Его первая цель — полностью перевести работу лаборатории в цифровой формат, включая и исследование цитологических образцов. Когда этот этап будет

завершен, фокус переместится на анализ образцов, который Байдошвили считает будущим патологии. Он сотрудничает с другими лабораториями в Нидерландах, а также с академическими больницами и компанией Philips с целью создания программного обеспечения, которое можно было бы использовать в повседневной диагностике. По мнению Байдошвили, большого энтузиаста цифровых технологий, это позволит сделать работу врачей более быстрой и точной.

Майкл МакКенна сидит за рабочим столом в своей лаборатории в Северной Ирландии. С одной стороны — микроскоп, с другой — компьютер. Рядом — стопка стекол и линейка. Он наклоняется к микроскопу. Надолго ли? ■



## Когнитивные эффекты гормонотерапии

О влиянии химиотерапии на нашу способность четко и ясно мыслить хорошо известно. Гораздо меньше мы знаем о когнитивном воздействии гормональной терапии, которая применяется в качестве вспомогательного метода при лечении рака молочной железы и может назначаться на длительный срок – до десяти лет. Уилберт Цварт, Санне Шаген и их коллеги из Нидерландского Института рака проанализировали имеющиеся данные по этому вопросу.

*Вашему вниманию предлагается сокращенная версия статьи «Когнитивные эффекты гормонотерапии при раке молочной железы: сохранять спокойствие и продолжать?» (Zwart W., Terra H., Linn S., Schagen S. Cognitive effects of endocrine therapy for breast cancer: keep calm and carry on? *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12:597–606). Статья сокращена Джанет Фликер и публикуется с разрешения правообладателя. ©2015 Nature Publishing Group. doi:10.1038/nrclinonc.2015.124*

**nature**  
**REVIEWS**  
**CLINICAL ONCOLOGY**

Каждым трем пациенткам из четырех с диагнозом «рак молочной железы» (РМЖ) назначают гормональную терапию – тамоксифен и ингибиторы ароматазы (ИА): летрозол, экземестан и анастрозол. Вот почему так важно знать потенциальные побочные нейрокогнитивные эффекты этих препаратов, особенно сейчас, когда, согласно клиническим рекомендациям, длительность курса лечения ими следует увеличить с пяти до десяти лет.

Имеющиеся в настоящее время данные о том, что эстроген стимулирует нейропластичность и улучшает умственные процессы, привели к необходимости оценить воздействие антиэстрогенной терапии при РМЖ на когнитивную функцию.

Недавний обзор, в котором собраны данные исследований, проводившихся на протяжении более десяти лет, подтверждает, что в результате химиотерапии снижение когнитивных способностей наблюдается у 20–60% пациенток

(*CA Cancer J Clin*. 2015;65:123–138). Сравнение когнитивных функций до и после химиотерапии показало изменения способности к обучению, памяти, скорости обработки информации и исполнительской деятельности. Однако большинство исследований не включало оценку эффектов гормональной терапии, применяемой самостоятельно или в сочетании с химиотерапией.

Исследования, в которых изучается влияние эндокринной терапии на познавательную функцию, часто недоста-

точно репрезентативны и плохо методически спланированы: например, в них не учитываются такие важные факторы, как использование гормонозаместительной терапии (ГЗТ) и возраст наступления менопаузы.

Необходимо изучить любые влияния гормональной терапии, назначаемой больным РМЖ, независимо от эффектов химиотерапии. Кроме того, поскольку клинические рекомендации предоставляют возможность выбора гормональных препаратов, знание их потенциального воздействия на когнитивную функцию может повлиять на принятие решения в каждом отдельном случае.

### Влияние эстрогенов на физиологию головного мозга

Оба рецептора эстрогенов, ER $\alpha$  и ER $\beta$ , экспрессируются в головном мозге, однако регионарный уровень их экспрессии различен. В целом, более высо-

кий уровень ER $\beta$  обнаруживается в гиппокампе и височной коре, а уровень ER $\alpha$  выше в миндалевидном теле и гипоталамусе. Многочисленные исследования показали, что ИА и тамоксифен способны проникать через гематоэнцефалический барьер и попадать в головной мозг. Все ингибиторы ароматазы подавляют активность как ER $\alpha$ , так и ER $\beta$ . Напротив, тамоксифен оказывает небольшой стимулирующий эффект на функцию ER $\alpha$  и полностью блокирует активность ER $\beta$  (*Cancer Res.* 2001;61:2537–2541). Таким образом, именно соотношение ER $\alpha$  и ER $\beta$  влияет на тот эффект, который оказывает тамоксифен на функцию нейронов.

### Доклинические данные о когнитивной функции

В экспериментах на животных было продемонстрировано, что отсутствие эстрогенов (например, после овариэкто-

мии) приводит к снижению у них когнитивной функции: у грызунов и обезьян отмечалось ухудшение пространственной памяти, снижение объема рабочей референтной (смысловой) памяти.

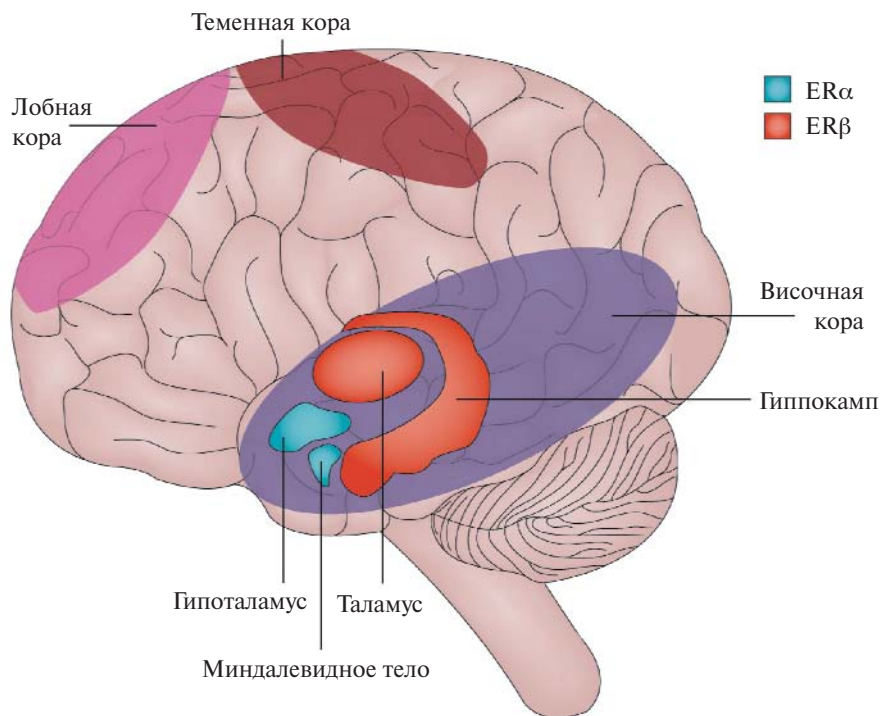
В доклинических исследованиях когнитивные эффекты тамоксифена и ИА оказались не такими однозначными. Эксперименты на мышах выявили неблагоприятное воздействие тамоксифена, в том числе ухудшение запоминания и снижение долговременной памяти, уменьшали пластичность гиппокампа, но улучшали пространственную память. Кроме того, было обнаружено, что у грызунов, перенесших овариэктомию, тамоксифен оказывал эстрогеноподобный агонистический эффект на серотонинергическую систему, обладал нейропротективным действием в отношении дофаминовой и ацетилхолиновой систем и повышал пластичность гиппокампа.

Исследования с нокаутом (Knockout studies) рецепторов эстрогенов показали, что эффекты гормональной терапии в значительной степени опосредованы ER $\beta$ : отсутствие ER $\alpha$  у экспериментальных мышей не оказывало влияния на морфологию нейронов, в то время как отсутствие ER $\beta$  приводило к ослаблению когнитивной функции, например к снижению ассоциативной памяти (*Mol Endocrinol.* 2007;21:1–13).

Нейропротективная функция эстрогенов и тамоксифена может отчасти объясняться предотвращением гибели нейронов, которая частично контролируется рецепторами эстрогенов (*Endocrinology.* 2003;144:306–312).

### Гормоны и когнитивная функция у здоровых женщин

Были проведены исследования влияния гормонов на когнитивную функцию на различных стадиях репродуктивной жизни здоровых женщин. Во время менструального цикла повышенные уровни эстрогена могут слегка влиять на когнитивные показатели, оказывая благоприятный эффект на те



Уровень экспрессии ER в отдельных зонах головного мозга: ER $\alpha$  обозначены синим цветом, ER $\beta$  – красным



функции, в которых женщины традиционно сильны (например, речевые способности), и неблагоприятный эффект на те, в которых превосходство имеют мужчины (такие как пространственное воображение). Исследования женщин в постменопаузе показывают, что более высокий уровень эстрогена связан с лучшей вербальной памятью и более эффективным процессом вспоминания, в то время как пониженный уровень эстрогена ассоциируется с лучшей зрительной памятью.

Три крупных когортных исследования показали, что ранняя менопауза влияет на речевые способности, а также зрительную память в дальнейшей жизни и повышает риск развития деменции. Одно из исследований, например (*Neurology*. 2007;69:1074–1083), продемонстрировало, что женщины, которым оофорэктомия была произведена до наступления менопаузы, имеют повышенный риск когнитивных нарушений и деменции (относительный риск 1,46, по сравнению с референтной популяцией).

В отличие от нескольких обсервационных исследований, продемонстрировавших снижение риска болезни Альцгеймера у женщин, получавших ГЗТ незадолго до наступления менопаузы, изучение функций памяти, проведенное «Инициативой во имя здоровья женщин» (WHI Memory Study), показало, что ГЗТ (эстроген + прогестин) значительно повышает риск деменции у женщин в возрасте 65 лет и старше (*JAMA*. 2003;289:2651–2662). У женщин, получавших только эстроген, этого эффекта не наблюдалось.

Исследование WHI Memory Study подтверждает гипотезу «критического окна», согласно которой положительное влияние ГЗТ на когнитивную функцию ограничено ранним началом лечения. Аналогичное «критическое окно» наблюдалось и в экспериментах на животных, однако механизмы, лежащие в его основе, остаются неясными.

Поскольку имеющиеся данные довольно противоречивы, необходимо по-

нять, насколько гормональная терапия при РМЖ может повлиять на функции мозга, и исследовать клинически значимые когнитивные риски. Однако это довольно трудная задача, поскольку существуют и другие факторы, влияющие на когнитивные функции, в том числе химиотерапевтические препараты. Сейчас специальные тесты, позволяющие оценить эти функции, уже включены в план нескольких клинических исследований.

### Нейропсихологическая оценка

Исследования других групп населения с когнитивными проблемами (например, пациентов с травмами головного мозга) показывают, что «самооценка когнитивной функции больными» является недостаточной, поскольку слабо коррелирует с результатами тестов и в значительной степени зависит от настроения больного. Однако эта информация в сочетании с нейропсихологической оценкой важна для постановки дифференциального диагноза когнитивного расстройства и выбора терапевтической стратегии.

### Эстрогены и когнитивная функция: клинические данные

Изучение когнитивной функции, проводившееся как часть рандомизированных клинических исследований, в которых участвовали женщины в постменопаузе, продемонстрировало негативный эффект тамоксифена, но не ИА, хотя на основании этих результатов нельзя сделать окончательный вывод.

В исследовании АТАС (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination), в котором изучалось действие монотерапии анастрозолом или тамоксифеном, а также комбинации тамоксифена и анастрозола у пациентов с диагнозом «рак», показатели вербальной памяти и скорости обработки информации были значительно хуже по сравнению с контрольной группой, состоявшей из людей без онкологического диагноза (*Psycho-*

## Описание клинического случая

### Когнитивное нарушение, вызванное гормонотерапией

55-летняя учительница начальной школы в постменопаузе, которой был поставлен диагноз «рак молочной железы», перенесла органосохраняющую хирургическую операцию, а затем ей был проведен курс лучевой терапии и гормональной терапии тамоксифеном. После лечения пациентка начала замечать, что стала испытывать некоторые проблемы: она с трудом могла вспомнить имена учеников, у нее возникли затруднения с организационными навыками, появилась рассеянность, ей требовалось приложить усилия для запоминания заданий, инструкций и т. д. Нейропсихологическое обследование выявило снижение способности к восприятию новой информации (соответствующее 1-му перцентилю); способность восстанавливать в памяти ранее усвоенную информацию была ниже ожидаемой (соответствовала 7-му перцентилю); было отмечено снижение речевой и семантической беглости (16-й и 14-й перцентили соответственно). Предложенное лечение включало использование компенсаторных стратегий обучения для снижения когнитивных трудностей на работе, восстановления психологической устойчивости и уменьшения стресса.

*Oncology*. 2004;13:61–66). Различий между гормональными препаратами выявлено не было.

В исследовании ТЕАМ (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) нейропсихологическая оценка показала, что у пациентов, принимавших тамоксифен, вербальная память и исполни-

## РЕЗЮМЕ

### Важные замечания

Для того чтобы определить потенциальный эффект, который может оказать гормональная терапия на когнитивную функцию, и выявить пациентов, находящихся в группе риска развития когнитивных нарушений, необходимо до начала лечения провести оценку их нейропсихологического статуса. Поскольку существующие клинические руководства позволяют выбирать адекватный режим гормональной терапии для лечения РМЖ, знание о возможных когнитивных эффектах различных гормональных препаратов может повлиять на выбор лечения пациентами.

### Клиническая значимость

Продолжающийся поиск биомаркеров, которые позволят прогнозировать эффект адъювантной гормонотерапии, вероятно, приведет к выявлению пациентов, которым данный вид терапии может и не понадобиться ввиду благоприятного прогноза. В тех случаях, когда гормональная терапия может действительно принести пользу, необходимо оценить степень ее влияния на когнитивную функцию. На данном этапе вряд ли оправдано введение каких-либо практических клинических рекомендаций, поскольку наши знания о частоте и тяжести когнитивных дисфункций, связанных с гормональной терапией, слишком ограничены.

### Дальнейшие исследования

Стандартизированное тестирование когнитивной функции должно стать частью клинических исследований гормональных препаратов, поскольку их побочные эффекты могут оказать значительное влияние на качество жизни больных. Данные о гормональном фоне пациенток (включая возраст, ГЗТ, возраст наступления менопаузы и предшествующую химиотерапию) должны быть отражены в результатах исследования.

тельская функция были значительно снижены по сравнению с контрольной группой, а скорость обработки информации была ниже, чем в группе, принимавшей экзестан. В группе экзестана все когнитивные показатели были примерно на том же уровне, что и в контрольной группе (*JCO*. 2010;28:1294–1300).

Исследование BIG 1-98 установило, что пациенты, лечившиеся преимущественно летрозолом, имели лучшие показатели, чем пациенты, получавшие терапию преимущественно тамоксифеном (*Breast Cancer Res Treat*. 2011;126:221–226).

И, наконец, профилактическое исследование IBIS II (International Breast Cancer Intervention), в котором женщины в постменопаузе были случайным образом распределены в группы, получавшие анастрозол или плацебо, не выявило различий в когнитивной функции между этими группами (*Lancet Oncol*. 2008;9:953–961).

Результаты этих исследований говорят о том, что тамоксифен оказывает влияние на когнитивную функцию, а ИА – нет. Однако вопрос, насколько гормональная терапия вообще (а не отдельные препараты) влияет на деятельность головного мозга и когнитивные способности, остается открытым, поскольку в некоторых исследованиях (например, BIG 1986 и АТАС) отмечалось ухудшение когнитивной функции у всех пациентов, получавших гормональные препараты (как тамоксифен, так и ИА), по сравнению с контрольной группой. Кроме того, стоит отметить, что в этих исследованиях не учитывались такие факторы, как возраст наступления менопаузы и предшествующий прием гормонов, в том числе ГЗТ.

### Обсервационные исследования

В четырех обсервационных исследованиях, проведенных для оценки когнитивного эффекта гормональной терапии у пациенток, которым ранее не проводилась химиотерапия, было обнаруже-

но, что вербальные показатели у женщин в постменопаузе, принимавших тамоксифен, были хуже, чем в контрольной группе, включавшей людей без онкологического диагноза. В одном из исследований 14 женщин в постменопаузе, получавших анастрозол, продемонстрировали выраженное снижение скорости обработки информации и вербальной памяти, но, поскольку группа пациентов была слишком малочисленной, данные результаты следует оценивать с осторожностью (*Psycho-Oncology*. 2009;18:811–821).

Еще пять исследований, оценивавших влияние гормональной терапии, включали также больных, которым ранее проводилась химиотерапия. Два из этих исследований не обнаружили неблагоприятного влияния гормонотерапии; в третьем был продемонстрирован негативный эффект анастрозола на зрительное и вербальное восприятие, а также на память (*Menopause*. 2007;14:995–998); четвертое исследование показало, что пациенты, проходившие лечение гормональными препаратами, испытывали большие трудности в отношении вербальной коммуникации, чем пациенты с тем же диагнозом, получавшие другое лечение; кроме того, гормонотерапия была связана со снижением психомоторной функции (*JCO*. 2014;32:3559–3567). Наконец, пятое исследование продемонстрировало специфические изменения метаболической функции в отдельных зонах мозга, выявленные при позитронно-эмиссионной томографии, у пациенток, принимавших ИА (*Clin Breast Cancer*. 2014;14:132–140).

### Выводы

Поскольку многочисленные клинические исследования подтвердили, что длительная адъювантная гормонотерапия значительно улучшает результаты лечения РМЖ, эффективность этой терапии не подлежит сомнению. Тем не менее существуют данные, свидетельствующие, что гормонотерапия может

оказывать негативное воздействие на когнитивную функцию.

Следует обратить внимание на то, насколько изменения когнитивной функции, наблюдаемые при лечении злокачественного новообразования, могут повлиять на те аспекты повседневной жизни, которые особенно важны для больного, например на его профессиональную деятельность. Определение клинической значимости побочных эффектов должно помочь установить, какие виды гормонотерапии в наименьшей степени связаны с возникновением физических и психологических нарушений.

Ключевой набор когнитивных тестов, измеряющих такие показатели, как состояние памяти, исполнительской функции и скорость обработки информации, были разработаны Международной группой по оценке эффективности лечения в нейроонкологии (Response Assessment in Neuro-Oncology – RANO) и Международной рабочей группой по когнитивным эффектам рака (International Cognition and Cancer Task Force – ICCTF). Включение этих тестов в протоколы клинических исследований гормональных препаратов, получившее широкое одобрение Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC), Он-

кологической группы лучевой терапии (RTOG) и других организаций, занимающихся онкологическими исследованиями, позволит оценить потенциальные побочные эффекты этого вида терапии, связанные с изменениями когнитивной функции.

Дальнейший прогресс в идентификации и использовании биомаркеров, вероятно, даст возможность выявлять пациентов с благоприятным прогнозом, которым адъювантная гормонотерапия вряд ли принесет ощутимую пользу, и позволит выбирать только тех, для кого ее назначение будет действительно оправдано. ■



# Лечение сарком мягких тканей и гастроинтестинальных стромальных опухолей у взрослых

Саркомы и гастроинтестинальные стромальные опухоли включают широкий спектр новообразований с различной биологией, многие из которых являются редкими. Паоло Касали, ведущий эксперт в этой области, рассказывает о последних достижениях в лечении этих видов опухолей.



*Вашему вниманию представляется журнальная версия презентации Паоло Касали (Национальный институт рака, Милан, Италия) на втором Latinoамериканском мастер-классе ESO-ESMO по клинической онкологии. Редактор журнальной версии Сьюзен Мейор.*

Саркомы мягких тканей и гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) представляют собой редкие виды злокачественных опухолей (ЗО). Заболеваемость саркомами мягких тканей у взрослых составляет 4,5 на 100 тысяч населения в год, а ГИСО – 1,5 на 100 тысяч.

Низкая заболеваемость этими видами ЗО резко контрастирует с частотой доброкачественных опухолей аналогичного генеза, составляющей 300 случаев на 100 тысяч человек в год, что создает дополнительные трудности для клиницистов и неизбежно приводит к поздней

постановке диагноза. Это касается целого ряда опухолей мягких тканей, таких как, например, лейомиосаркома матки и ее доброкачественный аналог – лейомиома (фиброма) матки, которая является одним из самых распространенных заболеваний у женщин.

## Лечение локализованных опухолей

Хирургический метод – это стандартный метод лечения локализованных сарком мягких тканей у взрослых. Лучевая терапия используется достаточно часто, хотя в последнее время ее стали

применять реже. Однако если опухоль высокозлокачественная, расположена глубоко в тканях и требует операции большого объема, радиотерапия показана. Использование в качестве адъювантной терапии доксорубицина в сочетании с ифосфамидом не является стандартным лечением, хотя и может применяться в отдельных случаях.

## Лечение заболевания на поздних стадиях

Основной метод лечения при метастазировании, ограниченном легкими, –

хирургический. Стандартная схема химиотерапии включает доксорубин, хотя, в зависимости от клинической картины, достаточно широко используется комбинация доксорубина с ифосфамидом.

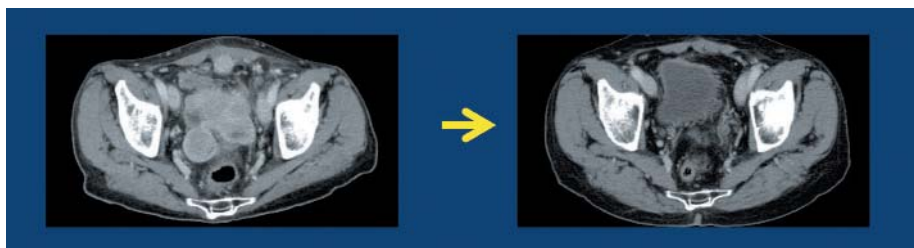
Оперативное лечение легочных метастазов используют при наличии ограниченных пораженных участков в легких. Показания для хирургического лечения выше у больных с длительным предшествующим безрецидивным периодом и небольшим количеством метастазов. Это наиболее благоприятные прогностические факторы. Однако клиническая картина может достаточно широко варьировать, поэтому в каждом случае вопрос о целесообразности хирургического вмешательства следует решать индивидуально.

Мы считаем возможным использовать химиотерапию в дополнение к хирургическому лечению при наличии благоприятных прогностических факторов. Такой подход кажется логичным, хотя объективных данных в пользу этого у нас нет. Вопрос о целесообразности применения химиотерапии после хирургического лечения еще предстоит решить в клинических исследованиях. Обычно мы в таких случаях назначаем химиотерапию до хирургического вмешательства, чтобы убедиться в том, что у пациента наблюдается ответ, и выработать общую стратегию лечения.

### Выбор химиотерапии на поздних стадиях болезни

**Доксорубин плюс ифосфамид.** В рандомизированном исследовании, проведенном Группой по изучению саркомы костей и мягких тканей Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC), сравнивалось стандартное лечение с использованием только доксорубина ( $75 \text{ мг/м}^2$ ) и комбинации доксорубина ( $75 \text{ мг/м}^2$ ) с ифосфамидом ( $7,5 \text{ мг/м}^2$ ). Результаты показали разницу в выживаемости без прогрессирования в пользу комбинированного лечения, од-

Рис. 1. Недифференцированная липосаркома



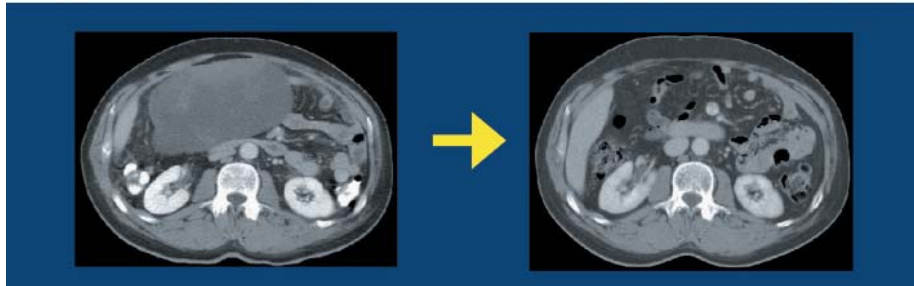
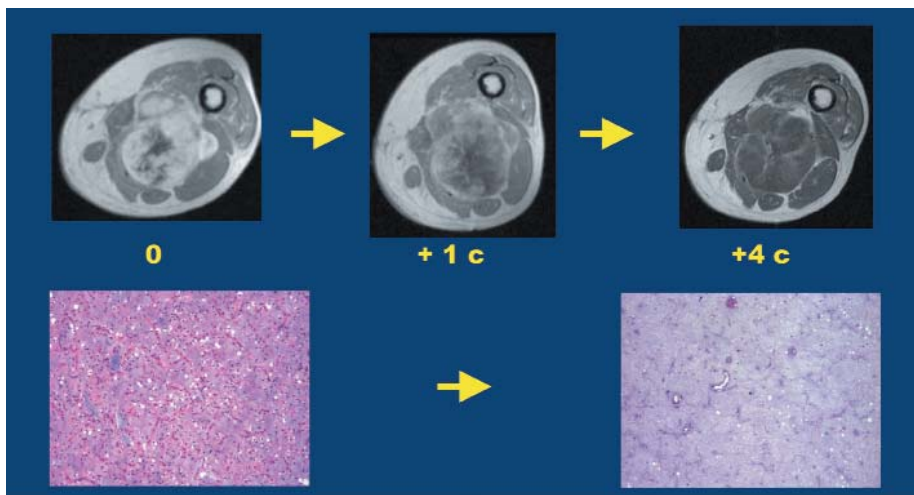
Было показано, что ифосфамид в высокой дозе, вводимый путем непрерывной инфузии, активен при недифференцированной липосаркоме

нако различия в общей выживаемости были статистически незначимыми (*Lancet Oncol.* 2014;15:415). Это означает, что монотерапия доксорубином по-прежнему может считаться стандартом лечения. В зависимости от клинической

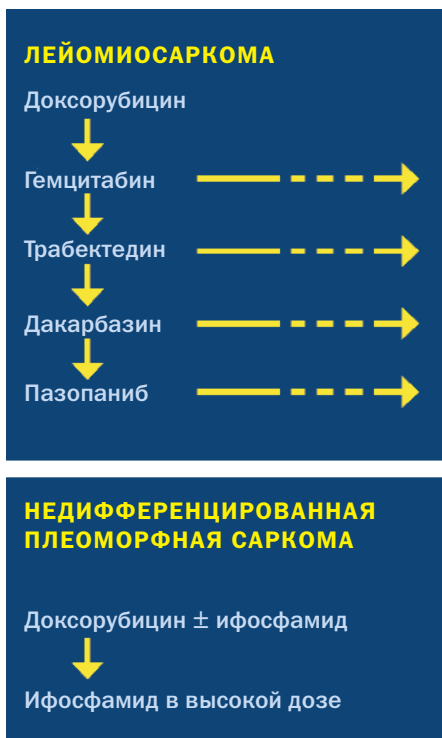
картины может использоваться комбинация доксорубина с ифосфамидом, особенно если есть основания предполагать ответ опухоли на терапию.

В вышеупомянутое рандомизированное исследование были включены все

Рис. 2. Миксоидные липосаркомы



Трабектедин одобрен для лечения сарком мягких тканей и, по имеющимся данным, вызывает выраженный патоморфоз при миксоидных липосаркомах (вверху), а в некоторых случаях – и уменьшение размера опухоли (внизу)



**Рис. 3.** Для некоторых видов сарком существует более широкий выбор препаратов, чем для других

гистологические типы опухолей, и вопрос о том, в какой степени необходимо учитывать гистологию сарком мягких тканей при назначении лечения, остается открытым. Это важно не только для лечения, но и для клинических исследований, поскольку, если мы будем объединять в одном исследовании опухоли с различной гистологией, мы вряд ли сможем увидеть различия, которые касаются только определенных гистологических типов.

**Ифосфамид.** Если говорить об основных препаратах, используемых для лечения сарком мягких тканей, то, по данным ретроспективного анализа, ифосфамид не активен при лейомиосаркомах (*JCO*. 2007;25:3144–3150). В результате многие лечебные учреждения не используют ифосфамид в терапии этого вида сарком. Напротив, при синовиальных саркомах ифосфамид проявляет значительную активность. Он также ак-

тивен при недифференцированных липосаркомах при введении высокой дозы путем непрерывной инфузии в течение 14 дней (рис. 1). Это подтверждается двумя ретроспективными исследованиями (*Sarcoma* 2013, doi.org/10.1155/2013/868973; *Clin Sarcoma Res*. 2014;4:16).

**Трабектедин.** Трабектедин – еще один препарат, одобренный в США и Европе для лечения сарком мягких тканей. Он активен при недифференцированных липосаркомах, в особенности не проявляющих большой агрессивности. Особенно активен трабектедин при миксоидных липосаркомах, даже более, чем при недифференцированных липосаркомах: в некоторых случаях наблюдается уменьшение размера опухоли, в других – убедительный патоморфоз, несмотря на отсутствие уменьшения опухоли (рис. 2). Это объясняется избирательным действием трабектедина на миксоидные липосаркомы. Препарат вытесняет химерный транскрипт, характерный для данного типа опухолей, из гена-мишени и способствует процессу дифференцировки (*Mol Cancer Therap*. 2009;8:449).

Трабектедин активен и при метастатической липосаркоме и лейомиосаркоме в случае отсутствия положительной динамики после стандартной химиотерапии (*JCO*. 2015, doi:10.1200/JCO.2015.62.4734). Это касается в том числе и лейомиосарком матки (*Gynecol Oncol*. 2011;123:553–556).

**Эрибулин.** Недавно появились данные, демонстрирующие активность эрибулина при липосаркоме. Применение эрибулина привело к увеличению общей выживаемости на семь месяцев по сравнению с дакарбазином (*Lancet*. 2016;387:1629–1637). Однако неясно, почему при этом выживаемость без прогрессирования почти не увеличилась. Сейчас этот препарат одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), а также получил положительную оценку Комитета по лекарственным препаратам для человека Европейского агентства лекарственных средств (EMA).

**Дакарбазин.** Дакарбазин активен при лейомиосаркомах и гораздо менее – при липосаркомах.

**Гемцитабин.** Гемцитабин активен при лейомиосаркомах, хотя не проявляет активности при других видах сарком мягких тканей, за исключением ангиосарком. Одно из исследований продемонстрировало увеличение выживаемости без прогрессирования при использовании комбинации гемцитабина с доцетакселом по сравнению с монотерапией гемцитабином (*JCO*. 2007;25:2755–2763), однако другие исследования это не подтвердили. В нашем институте для лечения лейомиосарком мы используем только гемцитабин, который гораздо легче переносится.

**Пазопаниб.** Антиангиогенный препарат пазопаниб продемонстрировал улучшение выживаемости без прогрессирования в III фазе клинического исследования, включавшего все виды сарком мягких тканей, кроме липосарком (*Lancet*. 2012;378:1879). Некоторые гистологические типы, в том числе лейомиосаркомы матки и синовиальные саркомы, отвечают на лечение пазопанибом лучше, чем другие. Однако из-за явления «рикошета» (rebound effect), которое часто наблюдается при применении антиангиогенных препаратов, использование его ограничено.

Подводя итог, можно сказать, что для нескольких гистологических типов сарком мягких тканей, например лейомиосаркомы, возможно использование нескольких химиотерапевтических препаратов. Некоторые из них могут назначаться на относительно длительный период времени. Для других гистологических типов, например для недифференцированной плеоморфной саркомы, выбор препаратов невелик (рис. 3).

## Редкие гистологические типы

Некоторые редкие гистологические типы опухолей реагируют на определенные препараты.

**Ангиосаркомы** чувствительны к таксанам, которые неэффективны при других типах сарком мягких тканей, по крайней мере в качестве монотерапии. Ангиосаркомы также отвечают на терапию гемцитабином.

**Эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности** чувствительны к гормональной терапии прогестинами или ингибиторами ароматазы, но не к тамоксифену, поскольку он является агонистом. Однако эти данные не имеют достаточного подтверждения, так как этот тип опухоли встречается очень редко. Для него характерны неслучайные хромосомные аномалии. Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности имеет другие хромосомные изменения. Еще один тип, недифференцированная эндометриальная саркома, является очень агрессивной и нечувствительна к гормональной терапии.

**Десмоидные опухоли** могут реагировать на гормональную терапию, но их естественное течение непредсказуемо: иногда они прогрессируют, а иногда спонтанно регрессируют. Мы все меньше используем хирургические методы для лечения десмоидных опухолей и недавно опубликовали основанный на консенсусе алгоритм выбора терапевтических вариантов (*Ann Oncol.* 2014;25:578–583). Различные гистологические типы опухоли отвечают на различные препараты. Например, дерматофибросаркома имеет хромосомную транслокацию с гиперпродукцией тромбоцитарного фактора роста (PDGF-бета) и чувствительна к иматинибу.

Данный факт подчеркивает важность определения гистоморфологического типа саркомы мягких тканей для правильного выбора химиотерапии и таргетной терапии (табл. 1 и 2). Широкий спектр гистологических типов серьезно затрудняет проведение рандомизированных контролируемых исследований, а имеющиеся результаты должны оцениваться с осторожностью, поскольку объединение различных типов сарком мягких тканей в од-

Таблица 1. Химиотерапия в зависимости от гистологического типа опухоли
Лейомиосаркома: гемцитабин, трабектедин, дакарбазин ± темозоламид ...
Липосаркома, дедифференцированная: ифосфамид в высокой дозе – непрерывное внутривенное вливание, трабектедин ...
Липосаркома, миксоидная: трабектедин ...
Ангиосаркома/интимальная саркома: таксаны, гемцитабин ...
Синовиальная саркома: ифосфамид в высокой дозе, трабектедин ...
Единичные фиброзные опухоли: дакарбазин ± темозоламид ...
Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов: ифосфамид в высокой дозе – непрерывное внутривенное вливание, VP16 + ...
Плеоморфная рабдомиосаркома: гемцитабин ...
Эпителиоидная саркома: гемцитабин ...

Таблица 2. Таргетная терапия в зависимости от гистологического типа опухоли
Дерматофибросаркома: иматиниб
Лейомиосаркома: пазопаниб ...
Синовиальная саркома: пазопаниб ...
Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов: пазопаниб ...
Десмоидные опухоли: гормоны, сорафениб, иматиниб ...
Альвеолярная мягкотканная саркома: пазопаниб, сунитиниб, цедираниб ...
Единичные фиброзные опухоли: сунитиниб, пазопаниб ...
Экстраскелетная миксоидная хондросаркома: пазопаниб, сунитиниб ...
Воспалительная миофибробластная опухоль: кризотиниб ...
Лимфангиолейомиоматоз и периваскулярная эпителиоидно-клеточная опухоль: ингибиторы mTOR
Эпителиоидная саркома: пазопаниб ...
Чистоклеточная саркома: пазопаниб ...
Гемангиоэндотелиома: ингибиторы mTOR, интерферон
Ангиосаркома: пазопаниб, сорафениб ...
Пигментированный ворсинчато-узловатый синовит: иматиниб ...

ном исследовании не дает возможности сделать однозначные выводы.

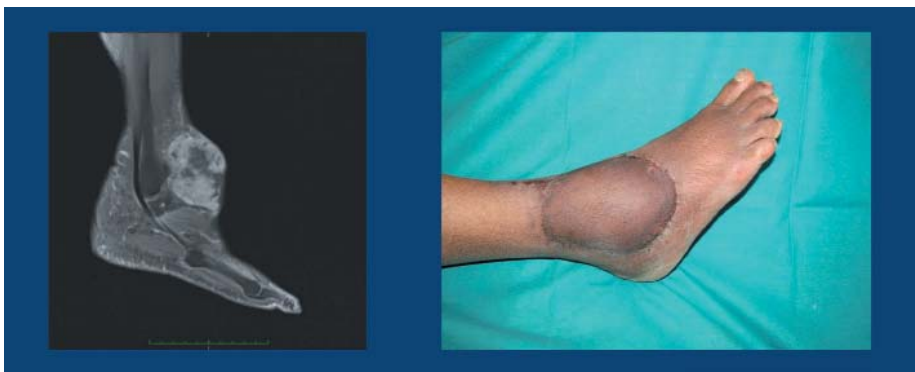
### Адювантная химиотерапия

Системный метаанализ продемонстрировал 10-процентное преимущество использования адьювантной химиотера-

пии при локализованных, операбельных сарcomaх мягких тканей с высокой степенью риска (*Cancer.* 2008;113:573). Однако исследования, включенные в метаанализ, показали противоречивые результаты – от негативных до позитивных.

В исследовании, проведенном в нашем центре, сравнивались следующие

Рис. 4. Показания к неoadьювантной терапии



У пациентов с саркомами высокой степени риска химиотерапия иногда применяется до хирургического лечения, поскольку хирургическое удаление таких опухолей может быть достаточно сложным и иногда сопряжено с восстановительной операцией

поэтому сейчас мы рекомендуем пациентам с высокой степенью риска три цикла химиотерапии перед проведением хирургического лечения. Это делается потому, что хирургическое удаление таких опухолей может быть достаточно сложным и иногда сопряжено с восстановительной операцией, поэтому предпочтительнее проводить химиотерапию до удаления опухоли, а не после (рис. 4).

Основываясь на нашей серии исследований, мы разработали приложение Sarculator (см. [www.sarculator.com](http://www.sarculator.com)) для оценки прогноза заболевания у пациентов с саркомами мягких тканей, которое может помочь врачам в принятии решения о назначении химиотерапии.

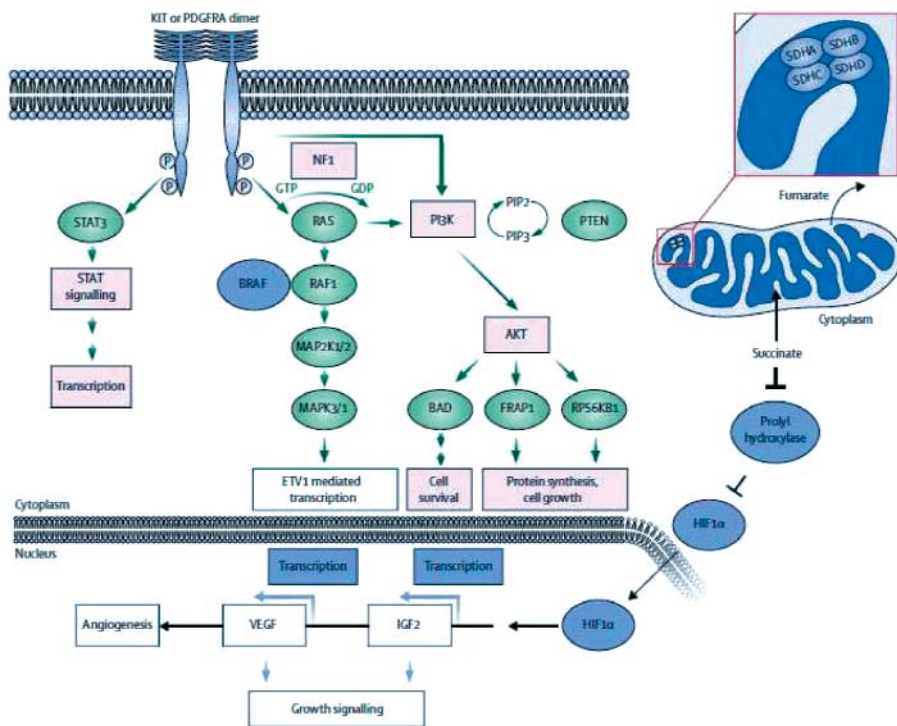
### Гастроинтестинальные стромальные опухоли

Лечение ГИСО довольно простое, так как стандарт – хирургическое удаление опухоли. Иматиниб используется в качестве адьювантной терапии при ГИСО высокого риска.

На поздней стадии заболевания три таргетных препарата – иматиниб, сунитиниб и регорафениб – используются в качестве первой, второй и третьей линии терапии. Хирургическое лечение метастазов не является стандартом, но в некоторых случаях может применяться, несмотря на то что у нас нет убедительных данных об эффективности его использования в качестве дополнения к медикаментозной терапии.

Такой подход основан на молекулярной биологии ГИСО, поэтому для принятия решения о выборе и назначении лечения необходимо проведение молекулярного анализа (рис. 5). Не все ГИСО чувствительны к иматинибу. Опухоли с мутацией в 11-м экзоне гена *KIT*, которая наиболее часто встречается при ГИСО (60%), отвечают на терапию иматинибом, но опухоли с мутацией в экзоне 9 могут потребовать более высокой дозы – 800 или 400 мг. Опухоли с мутацией в экзоне 18 D842V совершенно нечувствительны к иматинибу. Около 10% ГИСО – это

Рис. 5. Молекулярная биология ГИСО



Источник: Joensuu H. et al. *Lancet*. 2013;382:973, © 2013. Перепечатано с разрешения Elsevier

режимы терапии пациентов с веретеноклеточной саркомой высокой степени злокачественности: три цикла эпидоксорубицина с последующей резекцией

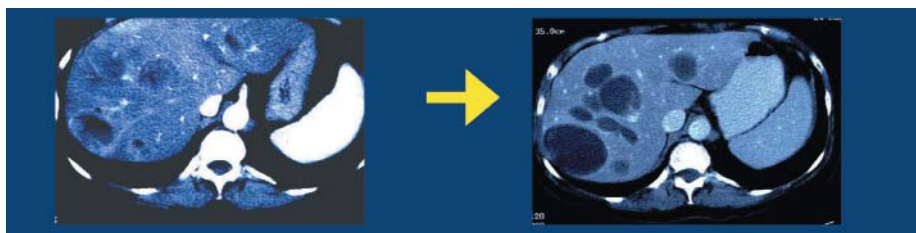
опухоли и радиотерапией или без радиотерапии, и тот же режим, но с последующими двумя циклами эпидоксорубицина. Результаты были одинаковыми,



опухоли 2-го («дикого») типа с совершенно различным естественным течением болезни, практически не реагирующие на иматиниб; однако они могут отвечать на терапию сунитинибом или регорафенибом. Они делятся на две основные группы: сукцинатдегидрогеназа-отрицательные и сукцинатдегидрогеназа-положительные.

При использовании иматиниба для лечения неоперабельных или метастатических ГИСО медиана выживаемости без прогрессирования составляет два года, а медиана общей выживаемости – пять лет (JCO. 2008;26:626–632). У некоторых пациентов выживаемость без прогрессирования гораздо выше, но мы не знаем, показывают ли эти цифры просто верхнюю границу времени до прогрессирования, или для этого существуют какие-то особые причины. Есть предположение, что увеличение выживаемости у этих пациентов связано со специфическим иммунным ответом, а иматиниб усиливает

Рис. 6. Радиологический ответ ГИСО на иматиниб



противоопухолевый Т-клеточный ответ, подавляя активность индолмин-2,3-диоксигеназы (Nature Med. 2011;17:1094).

Использование сунитиниба увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов с поздними стадиями ГИСО после неудачного лечения иматинибом (Lancet. 2006;368:1329). Регорафениб также активен в качестве терапии третьей линии, давая преимущество в несколько месяцев по сравнению с плацебо (Lancet. 2013;381:295).

Лечение этими препаратами должно быть длительным, иначе у пациентов

происходит потеря ответа. Можно предположить, что полный патоморфологический ответ на иматиниб отсутствует. Радиологический ответ опухоли обычно выражается в снижении ее плотности (рис. 6), хотя уменьшение размера наблюдается не всегда. Лимитирующим фактором является вторичная резистентность, основной механизм которой связан с молекулярной гетерогенностью. Биопсии показывают наличие разнообразных вторичных мутаций, как и при других типах опухолей. Хотя имеющиеся в нашем распоряжении препараты демонстрируют актив-

Таблица 3. Стратификация риска ГИСО

	Размер (см)	Количество митозов (М/50НПФ)	Желудок	Тошная/подвздошная кишка	Двенадцатиперстная кишка	Прямая кишка
1	≤2	≤5	0 (отсутствует)	0 (отсутствует)	0 (отсутствует)	0 (отсутствует)
2	>2 ≤5	≤5	1,9% (очень низкий)	4,3% (низкий)	8,3% (низкий)	8,5% (низкий)
3a	>5 ≤10	≤5	3,6% (низкий)	24% (умеренный)	3a	>5 <10
3b	>10	≤5	12% (умеренный)	52% (высокий)	34% (высокий)	57% (высокий)
4	≤2	>5	0	50%	54% (высокий)	4
5	>2 ≤5	>5	16% (умеренный)	73% (высокий)	50% (высокий)	52% (высокий)
6a	>5 ≤10	>5	55% (высокий)	85% (высокий)	6a	>5 <10
6b	>10	>5	86% (высокий)	90% (высокий)	86% (высокий)	71% (высокий)

Источник: Miettinen M. Semin Diagn Pathol. 2006;23:70.

ность в отношении вторичных мутаций, предсказать ответ довольно трудно из-за их гетерогенности.

ГИСО могут локально прогрессировать, поэтому если прогрессирование наблюдается на фоне приема иматиниба, можно рассмотреть возможность хирургического вмешательства, особенно для продления жизни, поскольку достичь полного излечения метастатических ГИСО таким способом невозможно.

При активном прогрессировании опухоли хирургическое лечение неэффективно, но при локальном прогрессировании оно может принести пользу. Возобновление приема иматиниба может продлить время до прогрессирования в тех случаях, когда нет возможности использовать другие препараты после неудачи лечения иматини-

бом и сунитинибом (*Lancet Oncol.* 2013;14:1175).

Адьювантная терапия иматинибом эффективна после резекции локализованной ГИСО (*Lancet.* 2009;374:1097). Увеличение длительности лечения повышает выживаемость: увеличение на один год дает лучшие результаты по сравнению с отсутствием адьювантной терапии, на два года — лучшие, чем на один, на три года — лучшие, чем на два. Однако показатели излечения при этом не увеличиваются. Преимущества длительного приема иматиниба пока неясны, но результаты исследования PERSIST, в котором изучается пятилетний эффект лечения, должны скоро появиться.

Решение использовать иматиниб в качестве адьювантной терапии должно приниматься совместно с пациентом, в зависимости от степени риска и молеку-

лярной биологии опухоли. Оценка риска базируется на таких факторах, как размер опухоли, ее локализация и скорость митоза (табл. 3).

Дополнительным фактором, который следует учитывать, является разрыв опухоли, который связан с очень неблагоприятным прогнозом.

### Пересмотр клинического руководства

В настоящее время мы обновляем Практическое клиническое руководство по диагностике, лечению и последующему ведению ГИСО и сарком мягких тканей Европейского общества медицинской онкологии. В нем найдут отражение результаты исследований, обзор которых представлен в этой статье. ■

# Эндоскопические методы при опухолях желудочно-кишечного тракта

**Эндоскопический метод, который раньше использовался главным образом для выявления крупных полипов и опухолей, сейчас является важнейшим инструментом ранней диагностики, лечебной и паллиативной терапии опухолей желудочно-кишечного тракта.**



*Вашему вниманию предлагается журнальная версия онлайн-презентации Михаэля Хефнера (Больница Св. Елизаветы, Вена, Австрия) для Европейской школы онкологии. Редактор журнальной версии – Сьюзен Мейор. Электронная версия доступна на сайте e-eso.net*

**О**пухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это та область онкологии, где эндоскопические методы находят широкое применение, как в диагностике, так и в лечебной и паллиативной терапии. В диагностике они используются для выявления новообразований, уточнения макроскопической классификации опухолей, выполнения биопсии и тонкоигольной аспирации для взятия образцов тканей; в лечебной терапии – для удаления раннего рака методом эндоскопической резекции слизистого и подслизистого слоев и термальной абляции; в паллиативной терапии – в основном для имплантации стентов, а также чрескожной эндоскопической гастростомии.

## Эндоскопические методы в диагностике

Когда-то эндоскопические методы использовались главным образом в диагностических целях: они позволяли обнаруживать новообразования – в основном крупные полипы и опухоли на позд-

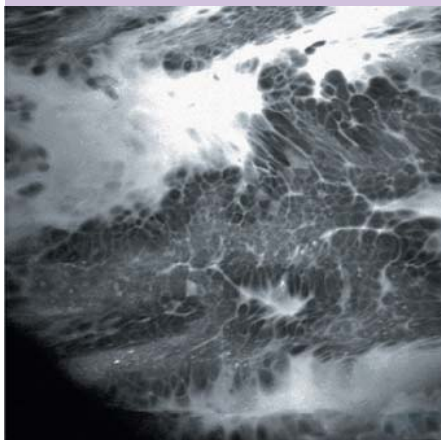
ней стадии. Однако развитие в последние годы передовых технологий привело к коренным изменениям, и эндоскопия превратилась в эффективный инструмент для выявления мелких невыступающих плоских, предраковых и ранних злокачественных поражений. Это дает ряд преимуществ, поскольку современные технологии, в том числе резекция опухолей на ранней стадии с помощью эндоскопических методов, позволяют во многих случаях излечить эти заболевания.

Технологические достижения, например эндоскопия с высоким разрешением и ZOOM-эндоскопия, позволяют врачам исследовать пораженные области более детально, например оценивать сосудистый рисунок участка дисплазии при пищеводе Барретта. Новые технологии, такие как конфокальная лазерная эндомикроскопия и аутофлуоресценция, дают возможность выявлять и описывать мельчайшие аномалии, которые невозможно обнаружить другими методами. Это имеет большое значение, поскольку рак *in situ* во многих случаях

можно вылечить с помощью эндоскопической резекции.

Представленная на рис. 1 фотография демонстрирует пример выявления патологии в режиме реального времени методом конфокальной эндомикроскопии, которая обычно выполняется с помощью зонда во время эндоскопической процедуры, например во время эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии в желчном протоке. В данном случае процедура была выполнена во время гастроскопии с использованием специального эндоскопа для эндомикроскопического исследования у пациента с пищеводом Барретта. На изображении видны подтек в светлой зоне – это вводимое внутривенно контрастное вещество – и аномальные клетки слизистой оболочки, указывающие на аденокарциному Барретта. Преимуществом этого метода является то, что он позволяет проводить гистопатологическое исследование непосредственно в процессе эндоскопической процедуры, без взятия биопсийного материала. Основываясь на этих данных, мы можем планировать

**Рис. 1. Выявление патологии в режиме реального времени**



Конфокальная эндомикроскопия показывает подтекание контрастного вещества (светлая область) и аномальные клетки слизистой оболочки. Этой информации достаточно для того, чтобы диагностировать аденокарциному Барретта без проведения биопсии (предоставлено Михаэлем Хефнером)

дальнейшее лечение. Сейчас в мире эту перспективную технологию используют всего несколько центров.

Для успешного выявления патологии мы должны знать, что мы ищем. Класси-

фикации обычно считаются скучными, но для эндоскопии они чрезвычайно полезны. На графике (рис. 2) представлена Парижская эндоскопическая классификация поверхностных неоплазий, применимая ко всем органам, которые можно исследовать с помощью эндоскопа: пищевод, желудок и толстый кишечник.

### Увеличение четкости изображения

Существует несколько способов, позволяющих улучшить качество изображения при эндоскопии. Плоские повреждения распознаются труднее всего, поэтому необходимо знать их макроскопические характеристики. Четкость эндоскопического изображения можно усилить с помощью оптических или электронных манипуляций, используя, например, виртуальную хромоэндоскопию или красящее вещество. Целью этих манипуляций является усиление контрастности изображений, что позволяет распознать патологический очаг и дать его характеристику, включая оценку поверхностного рисунка. Виртуальная хромоэндоскопия основана на том, что современные эндоскопы представляют собой компьютеры с возможностями манипулирования цветом, т. е. фак-

тически обеспечивают «фотошоп» эндоскопическому изображению. Другие методы используют оптические волокна, усиливающие контрастность и делающие более отчетливыми кровеносные сосуды и поверхностный рисунок, что позволяет выявить дискретные очаги поражения.

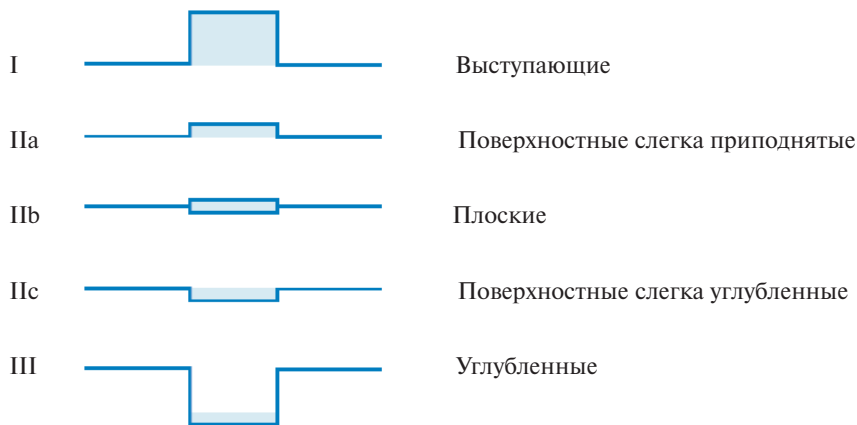
На рис. 3 показано совершенно плоское новообразование, обнаруженное с помощью виртуальной хромоэндоскопии, которая дает возможность отчетливо видеть патологические очаги благодаря изменению их цвета. Это плоскоклеточный рак пищевода, который чрезвычайно важно диагностировать вовремя, поскольку эндоскопическая резекция подслизистого слоя позволяет вылечить его на ранней стадии без проведения хирургической операции. При окрашивании раствором Люголя пораженные участки отчетливо видны на фоне неокрашенных областей. Этот пример показывает, как важно знать, что именно вы ищете — в противном случае вы можете не заметить трудноуловимые изменения.

Если эти технологии недоступны, можно усилить четкость эндоскопического изображения ЖКТ за счет использования различных красителей. Они также помогают обнаруживать поражения и определять их характер.

Используемые красители включают:

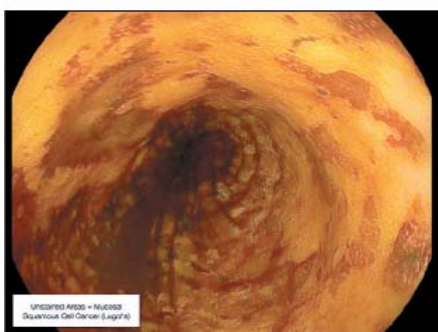
- **Раствор Люголя.** Это йодный раствор, поэтому необходимо учитывать риск развития аллергической реакции. Используется для выявления плоскоклеточного рака пищевода, а также для скрининга пациентов, находящихся в группе риска, например курящих или злоупотребляющих алкоголем.
- **Уксусная кислота (уксус).** Реагирует на слизистую оболочку, образуя характерный рисунок поверхности с наличием ямок, который позволяет распознать дисплазию. Используется для диагностики пищевода Барретта.
- **Индигокармин.** Широко применяется для исследования всего ЖКТ и

**Рис. 2. Что искать?**



Парижская эндоскопическая классификация поверхностных неоплазий. Источник: участники Парижского семинара (*Gastrointest Endosc.* 2003;58:S3–S43). Перепечатано с разрешения Elsevier

Рис. 3. Усиление контрастности



Изображение средней части пищевода, полученное с помощью виртуальной хромоэндоскопии (вверху) и окрашивания раствором Люголя (внизу) у одного и того же пациента (предоставлено Михаэлем Хефнером)

даже заслужил прозвище «швейцарского армейского ножа» – универсального инструмента для гастроинтестинальной эндоскопии. Краситель синего цвета скапливается в углублениях слизистой оболочки и усиливает контрастность. Это делает поверхностные структуры более рельефными, а рисунок и границы пораженных участков – более четкими (рис. 4). Информация о границах аномального участка и рисунке его поверхности позволяет отличать доброкачественные новообразования от злокачественных.

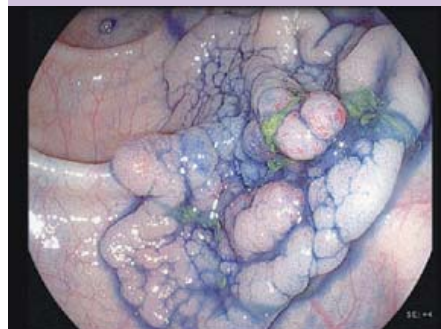
Современные технологии визуализации дают возможность достаточно точно определять характер гистопатологических изменений. Их макроскопическая классификация с помощью усиления

контрастности изображения важна для принятия решения по поводу дальнейшей тактики лечения во время эндоскопической процедуры: удалять ли новообразование, взять ли образец ткани для биопсии, направить пациента на хирургическую операцию или отказаться от вмешательства из-за отсутствия риска малигнизации. Обычно классификации используются для ранних форм рака пищевода и желудка, а также патологии толстой кишки. Старейшая и наиболее широко используемая классификация – классификация ямочного рисунка по Кудо (Kudo's Pit-Pattern; см. табл. 1) – была разработана для полипов толстой кишки. Определенный рисунок поверхности четко ассоциируется либо с неоплазией, либо с неопухолевыми изменениями. Эти критерии дают возможность принимать решения во время проведения эндоскопии, не дожидаясь результатов гистологического исследования.

### Тонкоигольная аспирация

Не все участки ЖКТ доступны для прямой биопсии. С помощью стандартной биопсии обычно не удается взять образец ткани из более глубоких слоев, таких как подслизистый. К некоторым пораженным участкам вообще не удается















Рис. 4. Макроскопическая классификация неоплазий



Окрашивание индигокармином наглядно демонстрирует границы и рисунок поверхности пораженного участка и достаточно точно предсказывает гистологический диагноз – в данном случае это латерально распространяющаяся опухоль гранулярного типа с ямочным рисунком типа IV (предоставлено Михаэлем Хефнером)

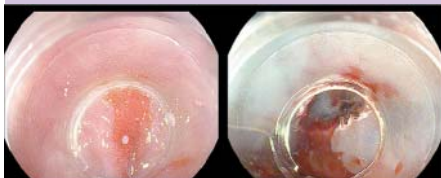
получить доступ из-за их специфического характера или локализации, например к новообразованиям в лимфоузлах или за пределами ЖКТ (к примеру, в поджелудочной железе). В таких случаях относительно простым способом получения образца ткани является эндоскопическая

Таблица 1. Классификация ямочного рисунка по Кудо

Тип I		Округлые ямки (нормальные)		Неопухолевый
Тип II		Звездчатые ямки		Неопухолевый
Тип IIIS		Удлиненные или округлые ямки меньшего размера, чем нормальные (тип I)		Неопластический
Тип IIIL		Удлиненные или округлые ямки большего размера, чем нормальные (тип I)		Неопластический
Тип IV		Разветвленные или извилистые углубления		Неопластический
Тип VI		Неоднородное распределение и разный размер ямок типа IIIL, IIIS, IV		Неопластический
Тип VN		Отсутствие или малое количество ямок, аморфная структура поверхности		Неопластический

Источник: Kudo S. et al. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:8–14. Перепечатано с разрешения Elsevier

Рис. 5. Аденокарцинома Барретта до и после ЭРС



Предоставлено  
Михаэлем Хейфнером

тонкоигольная аспирация под контролем ультразвука. Эта процедура позволяет взять образец ткани из труднодоступного участка, однако результаты исследования могут значительно варьировать и зависят от опыта эндоскописта, присутствия цитолога, который помогает определить количество материала, достаточное для анализа, и выбора иглы.

**Вопрос:** Рассматриваете ли вы возможность взятия биопсии при ранних формах рака?

**Ответ:** Важно распознать характер ранних неопластических изменений, поскольку взятие образца для биопсии обычно не рекомендуется из-за риска затруднить последующую резекцию. Плоские новообразования лучше либо удалять немедленно, либо маркировать их для коллеги, который будет производить резекцию. Безопасно брать биопсию полиповидных новообразований, поскольку это не влияет на проведение эндоскопической резекции.

### Эндоскопические методы в лечебной практике

Эндоскопические методы стали использоваться в лечении опухолей ЖКТ совсем недавно. В прошлом стандартом лечения рака желудка была хирургическая операция, но с развитием эндоскопических технологий стандартным подходом к лечению раннего рака стала эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС). Первое сообщение о применении эндоскопии при лечении опухолей ЖКТ появилось в 1974 году в Японии, где этот метод был использован для

удаления полиповидной опухоли желудка. В дальнейшем метод ЭРС был усовершенствован и стал применяться при плоских опухолях желудка. Новообразования размером до 1,5–2,0 см обычно можно удалить в один прием. Однако этот метод не подходит для крупных опухолей, которые приходится удалять по частям или используя более новую технологию – эндоскопическую диссекцию подслизистого слоя (ЭДПС). Этот метод, теоретически, позволяет удалять новообразования любого размера.

ЭРС первоначально была разработана в Японии для лечения рака желудка, который не выходит за пределы слизистой оболочки. Сейчас этот метод используется для лечения неопластических поражений пищевода (при пищеводе Барретта), желудка, ободочной и прямой кишки. Основной его недостаток – практически невозможно удалить опухоль единым блоком (*en bloc*). К достоинствам можно отнести то, что этот метод безопасен и его можно быстро освоить. Обычно используют колпачковую ЭРС, при которой подслизистый слой вводится физиологический раствор и, иногда, краситель. Созданный таким образом искусственный полип (выбухание) всасывается в колпачковую насадку эндоскопа и удаляется с помощью петли. Осложнения встречаются редко и включают кровотечения (5%), перфорации (очень редко) и стриктуры, которые также редки, но могут образовываться, например, при кольцевой ЭРС в пищеводе. На рис. 5 представлена аденокарцинома Барретта до и после ЭРС.

Эндоскопическая резекция подслизистого слоя не имеет подобных ограничений и позволяет удалять целиком более крупные новообразования, если они соответствуют определенным критериям. Сейчас она считается терапией выбора при внутрислизистом раке желудка и пищевода, особенно при плоскоклеточном раке, и имеет преимущества перед стандартной ЭРС (выше процент излечения, меньше частота рецидивов).

ЭДПС – это новый метод в терапевтической эндоскопии, который позволяет

отделять подслизистый слой и удалять крупные новообразования единым блоком. ЭДПС не имеет ограничений по размеру опухоли и, как ожидают, заменит собой хирургическую резекцию, по крайней мере по определенным показаниям (*J Gastroenterol.* 2006;41:929–942). Однако при ЭДПС выше частота осложнений, чем при стандартной ЭРС, ее труднее выполнить, и она требует более высокой квалификации эндоскописта.

### Показания к лечению

Важнейшие показания к эндоскопическому лечению раннего рака желудка определяются риском метастазирования в лимфоузлы, техническими трудностями и возможностью резекции опухоли *en bloc*. Стандартными критериями для эндоскопической резекции раннего рака желудка, предложенными группой японских ученых, являются:

- высокодифференцированная аденокарцинома,
- внутрислизистый рак,
- размер опухоли менее 20 мм,
- отсутствие изъязвления по данным эндоскопического исследования,
- отсутствие метастазов в лимфоузлах по данным компьютерной томографии.

Если опухоль отвечает этим критериям, следует рассмотреть возможность резекции единым блоком методом стандартной ЭРС, поскольку вероятность метастазирования в лимфоузлы невысока.

Недавно были предложены расширенные показания к ЭРС, основанные на хирургических данных. По сообщению Т. Готода и соавторов, у опухолей, отвечающих следующим расширенным критериям, риск метастазирования в лимфоузлы либо отсутствует, либо является минимальным (Gotoda T., Yamamoto H., Soetikno R.M. *J Gastroenterol.* 2006;41:929–942):

- внутрислизистые дифференцированные опухоли любого размера без изъязвлений и лимфоваскулярной инвазии,

- внутрислизистые дифференцированные опухоли диаметром менее 3 см с изъязвлениями, но без лимфоваскулярной инвазии,
- дифференцированные опухоли диаметром менее 3 см с прорастанием в подслизистый слой <500 мкм без лимфоваскулярной инвазии,
- недифференцированные внутрислизистые опухоли диаметром менее 2 см без изъязвлений.

Если опухоль пациента отвечает этим критериям, ЭРС может быть выполнена (иногда амбулаторно) и является высокоэффективным методом лечения. В табл. 2 представлены критерии, наглядно иллюстрирующие возможность применения ЭРС и ЭДПС при небольших опухолях, опухолях без изъязвления и опухолях, ограниченных слизистым слоем. Для пациентов с другими типами новообразований следует рассмотреть возможность хирургической резекции.

### Эндоскопическая диссекция подслизистого слоя

Процедура эндоскопической диссекции подслизистого слоя (рис. 6) включает инъекцию физиологического раствора или глицерина, хотя для более сложных случаев мы предпочитаем гиалуроновую кислоту, поскольку «подушка», которую она образует в подслизистом слое, держится дольше. Ножи для проведения ЭДПС могут иметь различную форму, включая нож с изолированным наконечником (IT knife), специально разработанный для уменьшения риска перфорации. Гемостатические инструменты, такие как щипцы Coagrasper, которые коагулируют кровеносные сосуды в подслизистом слое, необходимы, поскольку кровотечение встречается часто, так же как при ЭРС. Кроме того, необходимы инструменты для закрытия перфораций. Это могут быть обычные клипсы или система наложения клипс OTSC для более крупных перфораций.

Исследование применения ЭДПС, проведенное в 2011 году рабочей груп-

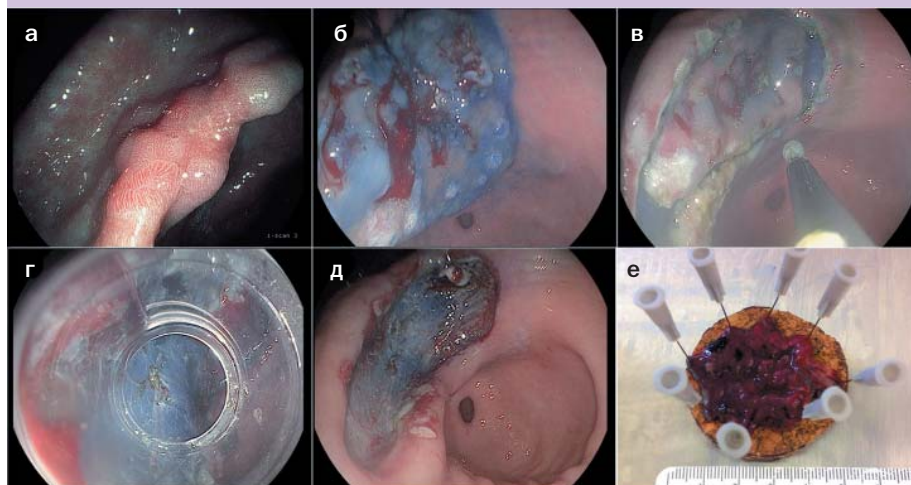
Таблица 2. Риск метастазирования в лимфоузлы при раке желудка

Глубина	Слизистый рак				Подслизистый рак	
	UL (-)		UL (+)		SM1	SM2
	≤20	>20	≤30	>30	≤30	Любая
Гистология						
Дифференцированный	Blue	Yellow	Yellow	Orange	Yellow	Orange
Недифференцированный	Purple	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange

- Blue: Стандартные критерии для ЭРС
- Yellow: Расширенные критерии для ЭДПС
- Orange: Традиционные хирургические методы
- Purple: Рассмотреть возможность использования традиционных хирургических методов

**Примечание.** UL (-) – изъязвления нет, UL (+) – изъязвление есть. Источник: Gotoda T., Yamamoto H., Soetikno R.M. *J Gastroenterol.* 2006;41:929–942. С разрешения Springer

Рис. 6. Эндоскопическая диссекция подслизистого слоя при раке желудка



На снимке (а) показано новообразование с подозрением на стадию IIa–c, которое после биопсии, проведенной в клинике первичного звена, было диагностировано как рак желудка. Мы промаркировали его внешние границы и сделали инъекцию гиалуроновой кислоты в подслизистый слой (б), создав под опухолью «подушку», позволяющую провести резекцию в подслизистом слое и в один прием. Следующими шагами были выполнение разреза слизистой оболочки вокруг пораженного участка (в), границы которого были окрашены индигокармином перед прикреплением колпачка (г), и продолжение резекции уже в подслизистом слое до полного удаления опухоли (д). Гистологическое исследование показало, что опухоль ограничена нижней третью слизистого слоя, является высокодифференцированной, без метастазов в лимфоузлы (е). ЭДПС позволила полностью излечить пациентку от рака желудка

## Информация, которую следует принять к сведению

Эндоскопические методы визуализации существенно изменились за последние несколько лет. Выявление предраковых поражений и раннего рака стало главным в диагностической эндоскопии. Разнообразные визуализационные манипуляции позволяют с высокой точностью характеризовать пораженный участок на основе его макроскопических особенностей. Эндоскопические методы резекции, такие как диссекция подслизистого слоя, у некоторых категорий пациентов могут заменить традиционную хирургию. Эндоскопические методы паллиативной терапии должны рассматриваться как минимально инвазивные вмешательства у больных с поздними стадиями онкологических заболеваний.

пой из Франции, включало 16 центров, в каждом из которых выполнялась эта процедура. Были проанализированы результаты лечения 188 пациентов: в среднем шесть на один центр, разброс от 1 до 43 (*Endoscopy*. 2011;43:664–670).

Виды опухолей распределились следующим образом: опухоли желудка (n=75), пищевода (n=27), двенадцатиперстной кишки (n=1), слепой кишки (n=3), правой и поперечной ободочной кишки (n=8), сигмовидной кишки (n=3) и прямой кишки (n=72). Средний размер опухоли, подвергшейся ЭДПС, составил 26 мм, самая крупная имела размер 150 мм. Большинство поражений представляли собой выраженную (high-grade) дисплазию или рак *in situ* (71,2%). Резекция *en bloc* была выполнена в 77,1% случаев (этот показатель несколько хуже, чем в Япо-

нии), а показатель R0 резекции составил 72,9%. Среднее время выполнения процедуры – 105 минут, частота осложнений – 29,2% (из них 34 перфорации, что является довольно высоким показателем, и 21 случай кровотечения). Большинство осложнений лечились консервативно.

В настоящее время число ЭДПС растет, а длительность процедуры и частота осложнений по мере накопления опыта сокращаются. В нашей клинике в 2014 году мы выполнили 50 процедур ЭДПС и ЭРС.

## Паллиативное лечение

Целью применения эндоскопических методов в паллиативной терапии является облегчение страданий пациента минимально инвазивными способами, без хирургического вмешательства. Обычные процедуры включают дренирование желчных протоков, имплантацию эндопротезов в другие участки ЖКТ, эндоскопическое питание (чрескожную эндоскопическую гастростомию). Хотя эти процедуры выполняются довольно часто, показания для некоторых из них, например для стентирования толстой кишки, должны выбираться с осторожностью.

## Стентирование

Стентирование – важный эндоскопический метод паллиативного лечения. Стенты чаще всего используют в желчных протоках в качестве паллиативной меры при неоперабельных опухолях, например при раке поджелудочной железы или холангиокарциноме. Пластиковые стенты дешевы, широкодоступны, но, к сожалению, имеют ограниченный срок использования (к примеру, билиарные стенты – около трех месяцев). Металлические стенты дороже, но могут исполь-

зоваться гораздо дольше, однако стенты с покрытием нельзя удалить. Другие показания для стентирования включают рак пищевода, дуоденальную непроходимость вследствие опухоли поджелудочной железы и, в редких случаях, рак толстого кишечника.

## Чрескожная эндоскопическая гастростомия

Обычные онкологические показания для применения эндоскопических питательных трубок включают:

- злокачественные опухоли ротоглотки и пищевода, препятствующие нормальному питанию пациента,
- персистирующий стоматит после лучевой терапии орофарингеального рака,
- свищ или перфорацию пищевода.

Возможность применения чрескожной эндоскопической гастростомии следует рассмотреть, если необходимо длительное энтеральное питание (свыше трех недель). Этот метод считается относительно безопасным, и хотя осложнения в виде инфекций встречаются довольно часто, их можно избежать однократной инъекцией антибиотика.

**Вопрос:** С учетом ограниченных ресурсов, каким пациентам следует прежде всего проводить эндоскопическое паллиативное лечение?

**Ответ:** Исходя из практического опыта, я бы сказал, что лучшими кандидатами для такого лечения являются пациенты, состояние которых достаточно стабильно и они смогут вернуться домой после паллиативных вмешательств. Консервативные методы предпочтительнее для пациентов в терминальном состоянии из-за риска осложнений и ограниченных возможностей продлить их жизнь или улучшить ее качество. Обычно мы обсуждаем эти вопросы с больными и их родственниками и принимаем решение совместно. ■





© Elisa Macellari

## «Мы это пережили»:

греческие онкологи из клиники Метакса рассказали о том, как им пришлось побывать на месте своих пациентов

**Врачи тоже болеют раком, но вряд ли многие из них хотят, чтобы об этом был снят документальный фильм. Василики Микопуло поговорил с некоторыми из тех, кто отважился на такой шаг, чтобы выяснить и понять их мотивы.**

Октябрь 2004 года. Никос Карвунис, заведующий первым отделением Онкологической клиники Метакса в Пирее, Греция, подписывает свою собственную историю болезни. Ему 55 лет, и он только что узнал, что у него опухоль кишечника. Это самый тяжелый момент в его жизни. Он чувствует, что начался обратный отсчет времени, и впервые оказывается на месте своих пациентов. Доктор Карвунис обращается к коллегам с просьбой

прооперировать его и начинает свою битву с болезнью, так же как и его пациенты, которых он продолжает подбадривать, тем самым пытаясь приободрить и самого себя.

Эмоции и переживания, связанные с этой двойной битвой, позже найдут отражение в документальном фильме, снятом Ставросом Псиллакисом. В фильме «Метакса: слушая время», впервые показанном в 2012 году, прозвучали откровения не только Никоса

Карвуниса, но и шести других врачей этой клиники, которым также был поставлен диагноз «рак».

Фильм вызвал большой отклик, поскольку, как считает Псиллакис, люди привыкли думать, что врачи неуязвимы, и смотреть на них как на «маленьких богов».

«Работать в больнице, где все напоминает вам о вашей болезни, страшно», — говорит доктор Карвунис, который сегодня снова здоров. Именно ему, отцу ше-



© All images are courtesy of Stavros Psillakis

«Я настолько свыкся с этой болезнью, что привык думать о ней просто как о части своей жизни, как о звончке, который напоминает о том, что начался обратный отсчет времени».

*Никос Карвунис*

стерых детей и поклоннику кино, в особенности творчества Тарковского, принадлежит идея создания этого документального фильма. «Представьте, что у вашего пациента такой же диагноз, как у вас. Вы изучаете его историю болезни и задаете себе вопросы: почему он еще жив, или почему лечение не помогает. Вы не можете контролировать свои мысли. Я никогда не думал о том, что и у меня может быть рак. Это тяжело, поскольку, как онколог, я знаю все о биологическом течении болезни, я знаю, как мои пациенты умирают, и могу представить, каков будет конец моей собственной жизни. В этой ситуации хуже всего то, что вы не знаете, действительно ли это конец, или ваша жизнь продлится еще немного».

Никос Карвунис полагал, что сможет рассказать о своей жизни перед камерой, не упиваясь своим несчастьем и никого не поучая. «Мне хотелось показать мой внутренний мир так, чтобы каждый мог интерпретировать фильм по-своему, извлечь из него что-то важное для себя», — поясняет он. Он обсудил свою идею с несколькими коллегами, которые, как и он, прошли курс лечения от злокачественной опухоли, и представил их режиссеру. Так возник этот проект. Несмотря на мрачную тему, фильм звучит как гимн

жизни, благодаря голосам врачей, переживших страшную болезнь.

В фильме время приобретает невероятную ценность. После первого шока, который люди испытали, услышав свой диагноз, они учатся жить с постоянной угрозой, исходящей от болезни, и это важнейший урок в их жизни: он заставляет почувствовать значимость каждого мгновения. Доктор Карвунис вернулся к работе в онкологическом отделении через два месяца после операции. Сегодня, одиннадцать лет спустя, он говорит, что его отношение к пациентам и к себе не изменилось.

«Я чувствую ту же необъяснимую тревогу, которую всегда ощущал. Я хорошо понимаю чувства онкологических больных. Я изучал это еще до того, как сам стал пациентом. Иногда я плачу из-за себя или из-за своих больных. Но рак меня не шокирует. Я настолько свыкся с этой болезнью, что привык думать о ней просто как о части своей жизни, как о звончке, который напоминает о том, что начался обратный отсчет времени, вот и все. Мы все умрем, но большинство из нас не знает, когда и как это произойдет, а я знал, какова была бы моя смерть, если бы опухоль оказалась неизлечимой, поскольку не раз видел это за последние 29 лет».

Никос Бунтуроглу — один из трех радиотерапевтов, снявшихся в этом фильме. Ему было только 37, когда в 2008 году у него обнаружили злокачественную опухоль почки. И у него были свои собственные причины для участия в фильме.

«Этот фильм — не руководство по самопомощи для онкологических больных и их родственников, — говорит он. — Он рассказывает о силе человеческого разума, о важности поддержки со стороны других людей и общества. Он рассказывает о внутреннем состоянии человека, столкнувшегося с экстремальной ситуацией. Я принял участие в фильме, поскольку хотел показать, что врач тоже человек и у него возникают те же проблемы, что и у других, что мы одинаковы. Люди часто скрывают свой диагноз, и мое участие было протестом против этого. Это нельзя скрывать. Надо научиться открыто говорить о своей болезни».

В отличие от Карвуниса, Никос Бунтуроглу отмечает, что его отношение к пациентам и его поведение изменились. «После моей болезни мои отношения с людьми стали более качественными. В первую очередь я думаю о них как человек, и только потом как врач. Мой телефон доступен для пациентов 24 часа в

«Это особое чувство, которое вы начинаете испытывать к пациентам, когда вы пережили то же, что и они. Это делает вас ближе друг к другу».

*Никос Бунтуроглу*



сутки. К сожалению, я потерял некоторых больных и не раз плакал, думая о том, что я мог бы для них сделать».

Никос старается сохранять дистанцию, чтобы избежать чрезмерного отождествления себя с пациентами, но отмечает, что это дается ему с трудом: «Это особое чувство, которое вы начинаете испытывать к пациентам, когда вы пережили то же, что и они. Это делает вас ближе друг к другу, и вы начинаете вместе с ними вести двойную битву». Доктор Бунтуроглу говорит, что всегда рассказывает пациентам о собственном опыте, убеждая их не позволить болезни завладеть их жизнью. «Вы не должны напрасно терять ни минуты вашей жизни», — постоянно повторяет он.

Ценность времени, сожаление о потерянных днях — это то, что постоянно занимало мысли его жены Афродиты, после того как она узнала о его диагнозе, вспоминает Никос Бунтуроглу. Она все время думала о том, сколько времени они оба потратили зря, и беспокоилась о множестве вещей, которые они могли не успеть сделать.

Время приобретает совершенно другой смысл, когда у вас рак. Никос Бунтуроглу, который является вице-президентом ассоциации врачей клиники Метакса, прекрасно знает, как долго порой

приходится ждать лечения и с каким стрессом для пациентов это связано. По его словам, все начинается с четырехмесячного ожидания приема у специалиста. Почти три месяца проходит до получения результатов диагностических тестов, а очередь на операцию может растянуться еще на два месяца. На адъювантную химио- и радиотерапию, которую следует проводить сразу же после хирургического лечения, также существует очередь, и ожидание может продлиться еще около трех месяцев.

«Из-за бюджетных ограничений система здравоохранения работает неэффективно, и это связано с увеличением риска для больных. Многие из них умирают, а число вновь диагностируемых случаев рака растет. Качество медицинских услуг в системе государственного здравоохранения постоянно ухудшается, а доступ к ним становится все более ограниченным. От людей то и дело требуют платы за жизненно важные лекарства, лучевую терапию или диагностические тесты, — говорит Никос Бунтуроглу. — Но здоровье нельзя рассматривать как товар. Здоровье — это общественное благо».

Хотя озабоченность доктора Бунтуроглу по поводу состояния онкологической помощи разделяют многие его коллеги,

это не прозвучало в документальном фильме. «В наши намерения, — говорит Мария Пулицци, также радиотерапевт и бывшая пациентка, — входило создание позитивной атмосферы».

Менее чем через два года после постановки диагноза «рак почки» Марию Пулицци попросили принять участие в фильме. К тому времени процесс метастазирования уже затронул легкие и кости. Она пыталась найти препараты, проходящие ранние клинические испытания, которые могли бы ей помочь. Свое участие в фильме Мария описывает как болезненный, но приносящий освобождение шаг. Она пошла на него по двум причинам. «Я хотела, чтобы фильм получился оптимистичным, потому что все, что связано с этой болезнью, очень печально и мрачно. Мы все согласились с этим, и я думаю, что это было самым большим нашим достижением. Более того, это было необходимо лично мне».

Вторая причина состоит в том, что фильм сблизил людей: «Мы вместе переживали то, что происходило с нами и с другими людьми, и стали очень близки. Это видно в фильме, поскольку каждый из нас говорил в камеру, не зная, что скажут другие, но когда мы увидели готовый фильм, мы обнаружили, что дополняем друг друга, как фрагменты пазла».



«Страх есть страх,  
и он не зависит от того,  
врач вы или больной.  
Плохо то, что, как врач,  
вы знаете, что будет  
дальше».

*Мария Пулицци*

Доктор Пулицци считает, что люди с онкологическим диагнозом испытывают дополнительное бремя изоляции из-за предубеждений, окружающих это заболевание. «Люди думают, что они за что-то наказаны богом или судьбой. Они не воспринимают рак как простое стечение обстоятельств».

В результате некоторые боятся говорить о своей болезни даже с самыми близкими. По словам Марии, это может привести к многочисленным проблемам, поскольку, каким бы успешным ни было лечение, ощущение угрозы рецидива никогда по-настоящему не проходит и люди нуждаются в постоянной поддержке. Поэтому она была особенно тронута, когда получила множество откликов от больных, которые писали, что фильм помог им более открыто заговорить о том, что с ними происходит.

«Благодаря этому фильму нам удалось убедить людей говорить о своей болезни с окружающими. И многим это помогло».

Доктор Пулицци говорит, что некоторые ее пациенты настолько охвачены страхом, что просто уходят в себя, забываются в скорлупу, и с ними стано-

вится трудно общаться. Она считает, что, рассказывая свою собственную историю, она может помочь им вернуть надежду и уверенность в себе. «Я всегда говорю своим пациентам, особенно молодым людям, испуганным или безвольно-пассивным, что у меня был рак. Это миф, что от него нет спасения. Уже почти семь лет прошло с тех пор, как я узнала о своем диагнозе, и последние три с половиной года я обхожусь без лекарств. Я вылечилась. Даже мои коллеги не могли в это поверить. Сейчас в лечении рака достигнут большой прогресс. И это неправда, что ничего нельзя сделать».

Мария полагает, что наше отношение к онкологическому заболеванию отражает наше отношение к жизни. Однако сама она признает, что порой была слишком жесткой с пациентами, когда пыталась убедить их относиться к своей болезни более позитивно. Только заболев, она поняла, как трудно в этой ситуации сохранять самообладание.

«Страх есть страх, и он не зависит от того, врач вы или больной. Плохо то, что, как врач, вы знаете, что будет дальше, и поэтому вы более уязвимы, в то

время как пациенты более защищены благодаря своей неосведомленности. Если вы человек, который в жизни привык бороться, вы будете готовы вести борьбу со своей болезнью. Но невозможно требовать этого от всех людей. А я требовала этого от своих пациентов, и это было в корне неверно».

Мария по собственному опыту знает, что страх распространяется не только на больных. Ее сыну Андреа было 13 лет, когда ей поставили диагноз, и Пулицци описывает то время как худший период его жизни. «Он отдалился от меня, его пугала боль. Он не навещал меня в больнице. Он даже не звонил мне, так как боялся того, что мог услышать».

Она говорит, что фильм помог и Андреа, потому что «в этом фильме он впервые услышал, как я говорю о своей болезни». История, которую Мария рассказала в фильме, оказалась не такой страшной. «Рак помог и мне, — говорит она. — Он изменил мое отношение к жизни и мои приоритеты. Я поняла истинное значение и ценность многих вещей. Мне нужно было получить этот удар, чтобы понять настоящий смысл жизни». ■