ОНКОЛОГИЯ

№ 2 (5) 2014

www.netoncology.ru

СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ

С. ШЕВЧЕНКО:

Большая конференция по раку молочной железы: стандарты и перспективы

стр. б

В.Г. ПОЛЯКОВ:

Детская онкология: кому нужна помощь?

стр. 10

Е.Н. ИМЯНИТОВ:

Молекулярная онкология: штрихи к портрету

стр. 14

н.в. жуков:

История борьбы с раком: от теории Галена до препарирования генов

стр. 16

CΛΟΒΟ ΡΕΔΑΚΤΟΡΑ



Игорь Георгиевич PYCAKOB

Д.м.н., проф., президент фонда «Вместе против рака», вице-президент РООУ, зам. главного врача по онкологии ГКБ № 57, главный редактор газеты «Онкология

igorrusakov@mail.ru

Дорогие коллеги!

Как уже стало привычным, в этом номере мы поднимаем проблемы организации работы онкологической службы. Как нам кажется, никто не расскажет об этом лучше, чем ведущие специалисты - главный онколог и главный детский онколог Минздрава России. Несмотря на то, что общие проблемы детской и взрослой онкологии в нашей стране по-своему схожи, уверен, что читателю будет интересно прочесть оба интервью, так как они освещают различные аспекты деятельности врачей-онкологов и их взаимодействие с пациентами и обществом.

Казалось бы, формат газеты не позволяет серьезно освещать глубокие молекулярно-биологические изменения, которые происходят в процессе формирования и развития злокачественных новообразований, и это представляется в большей степени темой научных журналов. Однако оказалось, что и в газетном формате эта информация может оказаться интересной и полезной. Наши авторы так просто и убедительно рассказывают о весьма сложных, фундаментальных моментах опухолевой биологии, что врач-онколог любого профиля заинтересуется излагаемой проблемой.

Уже сейчас без понимания этих проблем невозможно проводить адекватное современное лечение при многих новообразованиях (рак молочной железы, легкого, почки, колоректальный рак, меланома), и список заболеваний, при которых лечение строится не на «эмпирическом подходе», а на биологических особенностях опухоли, продолжает расширяться.

Наряду с самыми современными взглядами мы хотим погрузить читателя в некоторые интересные вопросы истории развития нашей специальности, что не позволит ему скучать, окунаясь в проблемы и достижения.

И наконец, излечивая больного от тяжелого недуга, мы должны задуматься и о его физической, профессиональной и социальной адаптации, и эти вопросы находят свое отражение в выпуске.

Очень надеемся, что номер вам понравится, и с нетерпением будем ждать новых встреч!

■ TEMA HOMEPA

Ранняя диагностика рака молочной железы: большие числа и маленькие ОПУХОЛИ

Скрининг рака молочной железы (РМЖ) остается одной из самых обсуждаемых тем в онкологии. Какой должна быть программа ранней диагностики в нашей стране? О чем свидетельствует опыт западных стран? И как скрининг позволяет экономить?

Полвека дискуссий

В 1963 г. в Нью-Йорке стартовало первое проспективное рандомизированное исследование, целью которого было оценить эффект от скрининга РМЖ. В нем участвовали примерно 64 000 женщин: половина из них прошли скрининговое обследование, контрольная группа была «виртуальной» – исследостраховой компании. Полученные в 1971 г. результаты обнадеживали: за 8 лет в группе скрининга от РМЖ умерла 31 женщина, а в контрольной -55. Однако оппоненты исследователей выдвинули контраргумент: в контрольную группу могли входить пациентки с уже диагностированным РМЖ, а в группу ранней диагностики набирались только условно здоровые женщины. Дискуссии о скрининге с тех пор не утихают – ведутся они как широкой общественностью, так и профессионалами.

Одной из первых попыток подвести черту в этом споре был опубликованный в 2002 г. в журнале The Lancet обзор всех шведских рандомизированных исследований ранней диагностики РМЖ. Анализу подверглись данные почти 250 000 женщин, половина из которых участвовала в скрининге. При медиане наблюдения 15 лет в контрольной группе от РМЖ умерли 584 женщины, в группе маммографии – 511. То есть значимый положительный эффект от регулярных маммолетальности) и минусов (частота гипердиагностики). Британская экспертная панель (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening) в 2012 г. опубликовала доклад по этой проблеме. В Соединенном Королевстве сейчас действует программа скрининга РМЖ, согласно которой женщин от 50 до 70 лет приглашают на маммографию каждые 3 года. Эксперты полагают, что среди 10 000 приглашенных на исследование женщин в течение 20 лет удастся предотвратить 43 смерти от РМЖ, но за это же время произойдет

ношении их плюсов (сокращение

обнаружения у нее РМЖ страховая компания не будет полностью компенсировать ее расходы на лечение.

Европа: заболеваемость растет смертность падает

В большинстве западных стран сейчас действуют программы по скринингу РМЖ с достаточно широким охватом населения. В Бельгии, Дании, Испании и Франции женщин начинают приглашать на маммографию с 50 лет и заканчивают в 65, 69 или 75 лет. В большинстве стран интервал между исследованиями составляет 2 года. Наиболее плотно на поприще раннеи диагностики работают в Швеции – там женщина участвует в скрининговой программе на протяжении целых 34 лет жизни – с 40 до 74, причем первые 15 лет она проходит маммографию с интервалом 18 мес.

В США действует программа так называемого оппортунистического скрининга: женщине не присылают письма с приглашением на очередную маммографию ежегодно проходить эту процедуру ей рекомендует лечащий врач. В 2008 г. Берта Геллер (Berta Geller, the University of Vermont) опубликовала работу, где сравниваются два подхода к вовлечению женщин в программу ранней диагности-

Продолжение на стр. 2 ▶



Чувствительность и специфичность маммографии увеличиваются с возрастом. Эти показатели выше у женщин в возрасте 50–59 лет (84 % и 91 %) и 60–69 лет (85 % и 92 %), чем у женщин в возрасте 40–49 лет (77 % и 89 % соответственно).

графических исследований у здоровых женщин старше 50 лет был подтвержден. Самым заметным было сокращение летальности в возрастной группе 60-69 лет - 33 %.

Сейчас в базе данных PubMed можно найти почти 150 000 публикаций по проблеме скрининга РМЖ. В XXI веке самые острые дискуссии ведутся уже не о пользе ранней диагностики как таковой, а о сравнении разных ее программ и соот129 случаев гипердиагностики. Также в обзоре говорится, что большинство опрошенных женщин считают, что спасенные жизни стоят неудобств, связанных с гипердиагностикой РМЖ. Тем не менее эксперты считают, что женщина должна давать информированное согласие на участие в программе скрининга. В Японии, наоборот, свобода выбора у женщины весьма ограниченна: если она не будет участвовать в программе ранней диагностики, то в случае

Ранняя диагностика рака молочной железы: большие числа и маленькие опухоли

■ Продолжение, начало на стр. 1

ки. Оказалось, и европейский и американский подходы равноэффективны. В Норвегии и в штате Вермонт выявляется примерно одинаковое число опухолей: соответственно 2,57 и 2,77 случая РМЖ на 1000 человеко-лет. Причем, по мнению Б. Геллер, эти результаты показывают, что увеличение частоты маммографических исследований с 1 раза в 2 года до ежегодной не повышают эффективность программы скрининга. Сейчас самые острые «скрининговые» споры в США ведутся как раз о периодичности обследований и возрасте начала скрининга: Специальная комиссия США по профилактике рекомендует проходить маммо-

ные маммографические исследования. Такая активность населения и позволяет лобиться впечатляющего снижения смертности. Среди тех пациенток, у которых РМЖ был выявлен на скрининговом обследовании, у 70 % нет метастазов в лимфоузлах, а у 30 % регистрируются опухоли меньше 1 см.

Сейчас опухоль размером именно 1 см считается «минимальной» – той, которая должна быть обнаружена при маммографическом обследовании и для которой в большинстве случаев характерен крайне благоприятный прогноз. То есть 1 см – своего рода пороговый показатель для определения качества скринингового обследования.

В 2012 г. заболеваемость РМЖ в России составила 46,3 на 100 тыс. населения, в абсолютных цифрах – 59 500 случаев. У 64 % больных диагностирована I–II стадия заболевания, у 24 % – III, у 9 % – IV (диагноз был морфологически подтвержден у 96 % пациентов).

графию с 50 до 69 лет 1 раз в 2 года, а Американское противораковое общество считает, что начинать нужно с 40 лет и проводить исследование ежегодно.

Заболеваемость РМЖ в западных странах примерно вдвое превышает российскую; самый высокий показатель у Франции – примерно 100 случаев на 100 тыс. населения, в России – около 45. Причем заболеваемость там растет на 1-2 % в год. Смертность от РМЖ, наоборот, падает,

и, по прогнозам специалистов, через 5–10 лет первое место по смертности от злокачественных новообразований займет рак легких, хотя заболеваемость РМЖ продолжит расти. Дело в том, что 5-летняя выживаемость у больных РМЖ составляет 90-95 %. По словам экспертов, во Франции примерно 60 % женщин старше 50 лет принимают участие в национальной программе скрининга, еще примерно 20 % по собственной инициативе проходят регуляр-

Часто для повышения качества диагностики маммографические снимки всех прошедших обследование независимо просматривают два рентгенолога. Например, во Франции результаты маммографии в течение 15 дней проверяются еще одним экспертом, ведь около 8 % опухолей выявляются на этом этапе.

В России же, по мнению специалистов, сам подход к оценке работы маммографических кабинетов вызывает вопросы. Главными показателями качества считаются заболеваемость и смертность прикрепленного контингента, а не доля ошибочных заключений. К тому же, по словам к.м.н. Галины Петровны Корженковой (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН), необходимо как минимум 12 маммографов на 1 млн населения. В России же этот показатель пока не достигнут. Лишь около 10 % случаев РМЖ выявляется при маммографическом исследовании, еще 10 % - при врачебном осмотре.

Непальпируемые опухоли и скрининг



Владислав Владимирович СЕМИГЛАЗОВ

Д.м.н., заведующий кафедрой онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

ssemiglazov@mail.ru

- Владислав Владимирович, какой Вы видите оптимальную схему скрининга: можно ли первично ограничиться только маммографией? Что делать, если есть подозрения на РМЖ, - выполнять повторный снимок, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) или сразу биоп-
- Самым подходящим для использования в программах скрининга методом диагностики считается рентгеновская маммография. Исследование проводят женщинам 50 лет и старше каждые 2 года. На маммографию стоит направлять и более молодых женщин, если

они сами обнаружили какое-то уплотнение в молочной железе, если имеются выделения - особенно кровянистые - из соска или наследственный онкологический анамнез, например мутации генов BRCA1 и BRCA2. Все остальные методы лучевой диагностики не имеют отношения к скринингу, а используются лишь для уточнения диагноза.

Алгоритм уточняющей диагностики зависит от характера выявленной патологии. Если на маммографическом снимке видны явные рентгенологические признаки рака – необходимо выполнение биопсии. При пальпируемом образовании производится традиционная аспирационная биопсия (поиск клеток опухоли) или трепанобиопсия, которая позволяет получить фрагмент опухоли. При непальпируемых образованиях необходимо использовать методы лучевой диагностики, которые позволят подвести иглу к опухоли максимально точно. Самой эффективной сегодня считается биопсия под контролем УЗИ или рентгена - так называемая стереотаксическая биопсия.

Если обнаружен очаг высокой плотности, но нет явных признаков рака, остаются такие опции, как УЗИ или МРТ – чаще всего используют УЗИ. Если после анализа данных маммографии и УЗИ остаются сомнения, то нужно использовать современную возможность УЗИ – эластографию, которая позволяет

ми, с клинически скрыто протекающим

- У нас в стране РМЖ на I и II стадиях выявляется у 55 % больных. А доклинические, т.е. непальпируемые, формы опухоли регистрируются еще реже. Наиболее ранняя стадия – рак in situ – как правило, выявляется только при маммографии и обладает наиболее благоприятным прогнозом, но частота его диагностики в среднем по стране составляет 0,5-1 % всех форм РМЖ.

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) за последние 8 лет среди 5000 пациентов с РМЖ у 1384 (27,7 %) выявлена І стадия. При этом у 465 (33,5 %) из 1384 больных оказался минимальный рак (< 1 см) и рак in situ. Таким образом, ощущается постепенное и пока выборочное влияние маммографического скрининга. Такие же позитивные сдвиги наблюдаются в Москве, Екатеринбурге и Казани.

- Облегчает ли раннее выявление опухоли выбор тактики ее лечения или, наоборот, врачу сложнее оценить прогноз пациентки?
- При выборе тактики лечения мы руководствуемся не только стадией заболевания, но и биологическим подтипом опухоли. А для уточнения прогноза и персонализации лечения все чаще анализируется генетический профиль опухоли.



По данным International Agency for Research on Cancer, до распространения маммографического скрининга в начале 1980-х годов внутрипротоковый рак in situ встречался крайне редко и составлял не более 2 % всех случаев РМЖ.

оценить плотность выявленного очага. Затем нужно проанализировать все данные и решить, нужно ли проводить биопсию немедленно или можно оставить пациентку под наблюдением. Кстати, эластография позволяет в большинстве случаев избежать ненужных биопсий.

Если говорить о предоперационной диагностике, лучше всего позволяет определить мультицентричность опухоли и стадию заболевания МРТ с контрастным усилением. Благодаря МРТ мы можем оценить эффективность неоадъювантной системной терапии. Также этот метод все чаще используется для раннего выявления заболевания у молодых женщин (30-40 лет) с семейным анамнезом РМЖ и наличием мутации генов BRCA1, BRCA2, Blm. MPT в таких ситуациях имеет существенные преимущества над маммографией, такие как высокая чувствительность и безопасность исследования.

Прогноз и терапия маленьких опухолей

- А как сейчас обстоят дела в России с диагностикой рака на ранних стадиях? Насколько часто наши врачи сталкиваются с маленькими опухоля-

- Какие подтипы РМЖ требуют адъювантной химиотерапии на ранних стадиях? Различаются ли касающиеся этого рекомендации ASCO, NCCN и др.? И часто ли маленькие опухоли (< 1 см) метастазируют, зависит ли эта частота от биологического подтипа опухоли?
- Российские рекомендации, как и документы ASCO, NCCN, во многом следуют рекомендациям, принятым в Санкт-Галлене. Последняя их версия утверждена в марте 2013 г. Экспертом от России и стран Восточной Европы выступал член-корреспондент РАМН, проф. Владимир Федорович Семиглазов.

Согласно рекомендациям, принятым в Санкт-Галлене, люминальный А-подтип РМЖ является наиболее благоприятным и в большинстве случаев требует проведения только эндокринотерапии. В некоторых случаях и для пациенток с люминальным В HER-2-негативным подтипом необходимо такое же лечение. При остальных подтипах вне зависимости от стадии заболевания назначается адъювантная химиотерапия, так как вероятность метастазирования крайне

Окончание на стр. 3 ▶



Ранняя диагностика рака молочной железы: большие числа и маленькие ОПУХОЛИ

Окончание, начало на стр. 1

высока. При подтипах с HER-2позитивным минимальным РМЖ (T1b-cN0M0) и при более крупных опухолях наряду с химиотерапией рекомендуется таргетная терапия трастузумабом.

Минимальный РМЖ (< 1 см) без метастазов в региональных лимфоузлах редко метастазирует в другие органы. По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, при 10-летнем сроке наблюдения за 465 больными минимальным РМЖ отдаленные метастазы выявлены у 42 (9 %) больных. Наиболее высокая частота развития отдаленных метастазов лаже при столь минимальных опухолях наблюдалась при HER-2-позитивном (16 %) и трижды негативном (23 %) РМЖ. Крайне редко (5,3 %) отдаленные метастазы встречались при люминальном А-полтипе РМЖ.

И качество жизни, и экономия

- Могут ли программы ранней диагностики РМЖ быть экономически эффективными из-за того, что схемы лечения станут менее затратными?
- Благодаря скринингу растет число больных с ранними стадиями заболевания, в том числе и раком in situ. В некоторых медицинских центрах США и Западной Европы частота выявления рака in situ составляет 20-40 % всех больных РМЖ. Опухоль на этой стадии не метастазирует, и при правильном подходе к оперативному вмешательству болезнь редко рецидивирует. У пациентов с раком in situ можно избежать назначения дорогостоящей химиотерапии и таргетной терапии. В большинстве случаев адъювантное системное лечение ограничивается проведением гормонотерапии. При ранних стадиях инвазивного РМЖ и благоприятных прогностических характеристиках также можно избежать агрессивного системного лечения. Кроме того, удается избежать и осложнений после химиотерапии, лечение которых также может стоить достаточно дорого.

В странах, где программы раннего выявления РМЖ проводятся уже свыше 30 лет, подсчитано, что в первые 2-3 года маммографического скрининга расходы на лечение возрастают. Далее благодаря преимущественному выявлению медленно растущих опухолей, особенно люминальных подтипов, стоимость лечения значительно снижается.

За счет ранней диагностики можно уменьшить объем операции, снизить количество послеоперационных осложнений и сократить время пребывания больной в стационаре, при этом повысив качество жизни. Выявление РМЖ на ранней стадии, когда размер опухоли не превышает 2 см (T1N0M0), позволяет выполнить органосохраняющую операцию типа сегментарной резекции и ограниченное удаление 1-2 подмышечных лимфатических узлов. Тридцатилетний опыт НИИ онкологии подтвердил безопасность такого подхода к лечению раннего РМЖ.

- Как Вы полагаете, насколько готовы российские женщины участвовать в программах скрининга? Какова доля тех, кто по своей инициативе регулярно проходит маммографическое обследова-
- К сожалению, число таких женщин ничтожно мало. Сейчас в Российской Федерации не более 20 % женщин старше 50 лет участвует в скрининге. Дело в том, что информации о методах ранней диагностики РМЖ в нашей стране пока явно недостаточно. Основная доля женщин выполняют профилактическое маммографическое исследование лишь по назначению врачей различных специальностей. Тогда как эффект любого скрининга будет высоким, если в программе будет участвовать более 60-70 % населения, нуждающегося в раннем выявлении того или иного актуального в данном регионе заболевания. При соблюдении всех правил скрининга оценить его эффективность и ожидать снижения смертности можно не менее чем через 7 лет после запуска программы.

- Если скрининг не влияет на смертность, но позволяет выявить больше случаев РМЖ на ранних стадиях, не идет ли речь о гипердиагностике?
- Нет, не идет. Современные методы визуализации и подготовка специалистов лучевой диагностики таковы, что позволяют выявлять болезнь при таких ранних ее проявлениях, как рак in situ и начальный инфильтративный рак, поэтому и заболеваемость возрастает. С другой стороны, нельзя считать выявление предопухолевых состояний ложноположительным результатом. Ведь очаговая гиперплазия ткани молочных желез свидетельствует о высоком риске развития последующей патологии.
- Что сегодня может сделать женщина для раннего выявления у себя РМЖ? Насколько доступна маммография в Москве и в регионах страны?

- Самым доступным методом ранней диагностики можно назвать самообследование молочных желез. Кроме того, регулярное самообследование стимулирует женщину к посещению маммографических кабинетов, даже если никаких аномалий она не замечает. Просто действует привычка заботиться о своем здоровье.

Что касается диагностических возможностей нашей медицины, несомненно, они находятся на достаточно высоком уровне. Сейчас широко доступны не только стандартные методики обследования - маммография и УЗИ. При необходимости уточнить диагноз часто проводится и магнитно-резонансная маммография. Безусловно, в ближайшее время необходимо полностью переходить на цифровые технологии, в данном случае – на цифровую маммографию, преимущества которой широко известны.

> Материал подготовил Сергей Шевченко

«Нужны цифровые Технологии...»



Виктор Павлович ЛЕТЯГИН

Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки, главный научный сотрудник отделения опухолей молочных желез ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

levipa@mail.ru

- Виктор Павлович, по словам врачей из Западной Европы, заболеваемость РМЖ в этих странах растет, а смертность - наоборот, снижается. Насколько схожа с этим ситуация
- Эпидемиологические тенденции в западноевропейских странах и у нас во многом схожи: отмечается некоторый рост заболеваемости. Показатель смертности, если говорить в общем, практически не снижается. Однако в последние годы он остается почти на одном уровне, что, скорее всего, говорит об успехах внедрения новых лечебных программ и персонализированного подхода в выборе системной терапии.



«Невинные» раки легкого: найти мутацию и обезвредить

Химиотерапия (XT) при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) обычно приносит скромные плоды. Но на некоторые опухоли, чье возникновение не связано с курением, можно эффективно воздействовать таргетными препаратами. На сегодняшний день речь идет в основном о двух «мишенях» такого лечения: мутациях в генах EGFR и ALK. У каких больных и какими методами стоит искать эти генетические аномалии? Как применять таргетные препараты? Можно ли сочетать таргетную терапию и XT?

Железистых раков больше: вглядимся в генетику

Прогресс в лечении больных с мутациями в генах EGFR и ALK особенно значим, если учесть, что многие пациенты с НМРЛ вообще не отвечали на XT, а состояние других не позволяло ее назначать. Поэтому вполне понятно воодушевление многих специалистов по поводу развития таргетной терапии.

- Шесть лет назад я посмотрел фильм «Пока не сыграл в ящик». Его главные герои – двое онкологических больных в поздней стадии, у одного из них рак легкого. Они попадают в клиническое исследование, довольно долго ведут активную жизнь, путешествуют. Но медиана выживаемости у людей с распространенным НМРЛ всего 8-10 мес, а XT такие пациенты переносят очень тяжело. Поэтому я подумал, что это сказка. Сейчас я вижу, что такое развитие событий реально - успехи таргетного лечения и перспективы иммунотерапии убеждают меня в этом, - отметил Валерий Владимирович Бредер (к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения клинических биотехнологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина), говоря о мишенях молекулярно-направленной терапии НМРЛ. Сейчас среди таких мишеней лучше всего изучены аномалии в генах EGFR, ALK, ROS1 и RET. Все они кодируют белки тирозинкиназного сигнального пути. Мутации в этих генах приводят к его «замыканию», и раковая клетка постоянно пролиферирует. Пока что широко применяются лишь ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), направленные на «выключение» белков, образующихся в результате мутации генов, кодирующих EGFR и ALK.

Обе мутации характерны преимущественно для больных с железистыми формами НМРЛ (аденокарциномами). По словам Нины Алексеевны Карасевой (к.м.н., зав. онкоторакальным отделением СПб ГКОД), за прошедшие 8 лет железистые формы рака легкого в Петербурге стали встречаться вдвое чаще. Если в 2005 г. на их долю приходилось 19,2 % случаев рака легкого, то в 2013 г. – 38 %. А по данным NCCN, частота аденокарциномы составляет 30-40 % всех случаев рака легкого. Подобное изменение наиболее вероятно связано со снижением курения табака и/или с изменениями в виде потреоляемых продуктов на его основе). Впрочем, мутации EGFR и ALK встречаются чаще у вообще не куривших пациентов.

EGFR: от открытия к клинике

Среди страдающих аденокарциномой россиян мутации в EGFR встречаются у 32 % некурящих больных и только у 8 % курящих, такие данные привела Елена Владимировна Артамонова (д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Европейские исследования определяют аномалии в этом гене у 23 % больных с аденокарциномами. Учитывая различия в патогенезе развития этих основных подвидов НМРЛ (плоскоклеточный рак чаще

связан с активным воздействием канцерогенов, приводящих к множественным генетическим аберрациям, в то время как для аденокарцином характерно «спонтанное» возникновение, обусловленное мутацией в отдельных генах), в случае, если пациент с плоскоклеточным раком оказался EGFR-положительным, доктор Е.В. Артамонова рекомендует повторно верифицировать диагноз.

Сейчас данных о клинических испытаниях анти-EGFR-препаратов довольно много. ИТК более эффективны, если мутация происходит в 19-м или 21-м экзоне гена, и менее – при измененном 18-м. В исследовании III фазы EURTAC принимали участие 153 пациента с IIIB–IV стадией из европейской популяции с мутациями в 19-м и 21-м экзонах. В рамках данного исследования в первой линии лечения 77 больных получали ИТК (эрлотиниб), а 76 получили 4 курса XT платиновыми дуплетами (цисплатин/карбоплатин или гемцитабин/ доцетаксел). В группе ИТК время до прогрессирования и общая выживаемость были на 4 мес больше, чем в контрольной: 9,4 против 5,2 мес и 22,9 против 18,8 мес соответственно. В похожем по дизайну исследовании OPTIMAL преимущество ИТК над стандартной XT было еще более значимым – медиана выживаемости без прогрессирования различалась на 9 мес: 13,7 мес в группе ИТК против 4,6 мес в группе XT.

Опыт применения ИТК при аденокарциноме в рутинной практике накоплен в Санкт-Петербургском онкодиспансере. По словам Н.А. Карасевой, с 2008 г. анти-EGFR-терапию получали 90 больных. Причем среди пациентов диспансера мутации в этом гене чаще встречаются у пожилых больных старше 71 года. Медиана выживаемости без прогрессирования у этих 90 больных, получавших гефитиниб, составила 11,9 мес, тогда как у пациентов без мутации, получавших стандартную XT, не достигала и 3 мес. При этом нежелательные эффекты таргетной терапии были незначительными, что и позволяет применять ее для лечения пожилых пациентов. На сухость кожи, сыпь и диарею I–II степени тяжести жаловались 70-80 % больных. У трети пациентов с EGFR прогрессирование выражалось в появлении метастазов в головном мозге. Поэтому

Н.А. Карасева рекомендует клиницистам регулярно назначать обследование методом компьютерной или магнитно-резонансной томографии больным с железистым раком. Это позволяет выявить метастазы до возникновения клинических проявлений и, соответственно, назначить лучевую терапию в более ранние сроки.

Клинический случай

Пациентка 1927 года рождения с 2006 г. наблюдалась в Институте пульмонологии по поводу медленно растущего очагового образования в левой доле правого легкого. В августе 2010 г. был верифицирован периферический рак (аденокарцинома) верхней доли правого легкого с опухолевым плевритом (IV стадия).

В опухолевых клетках из плевральной жидкости обнаружена мутация EGFR. Сразу же больная начала получать ИТК. В результате проводимой терапии была отмечена выраженная положительная динамика и по данным компьютерной томографии от декабря 2013 г. была констатирована полная ремиссия, которая продолжается до настоящего времени.

Если нет *EGFR* – ищем *ALK*

Значение аномалии в гене *ALK* при НМРЛ (транслокации EML4-ALK) было выявлено гораздо позже, чем роль мутации EGFR, в 2007 г. Ранее (в 1994 г.) данная генетическая аберрация была описана при лимфомах, откуда и получила свое название (ALK - киназа анапластической лимфомы). У больных НМРЛ транслокации ALK встречаются реже, чем мутации в гене EGFR, – не более чем в 5 % случаев НМРЛ и редко сопутствуют мутациям EGFR или KRAS. В основном ALKположительные опухоли имеют некурящие больные с аденокарциномой. Согласно российскому исследованию (И.А. Демидова и соавт.), частота этой мутации в отобранной группе больных - молодые некурящие люди с аденокарциномой, EGFR-отрицательные составляет 25 %. По словам проф. Сергея Владимировича Орлова (д.м.н., зав. отделением торакальной онкологии НИИ пульмонологии, Санкт-Петербург), сейчас широко используется только один анти-АLКпрепарат – кризотиниб. Результаты исследования PROFILE 1007 показывают крайне высокую эффективность таргетной терапии этим ИТК. Частота объективного ответа в группах таргетной терапии и XT составила 65 и 19 %, а медиана выживаемости без прогрессирования – 7,7 и 3 мес соответственно. В обе группы входили пациенты с IIIB-IV стадией НМРЛ, после первой линии XT платиновыми дуплетами. В Первом СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова таргетную терапию получали 23 АLК-положительных пациента, один из них - с плоскоклеточным раком, все остальные с аденокарциномой.

– Сейчас мы можем оценить результаты лечения 11 из них, – отметил проф. С.В. Орлов. – У 7 пациентов благодаря таргетной терапии удалось добиться частичной регрессии опухоли, у 3 – ее стабилизации. И только у 1 больного рост опухоли продолжился несмотря на терапию.

Чем «ловить»?

Специалисты акцентируют внимание, что все исследования проводились в группе больных с доказанным мутационным статусом – в популяции, отобранной только по косвенным признакам, таргетная терапия малоэффективна. У пациентов без соответствующих мутаций отсутствует ответ на ИТК.

Мутации ALK, как и другие генетические аномалии, встречаются в клетках опухолей разных локализаций. И многие специалисты предлагают разрабатывать тактику лечения, исходя только из генетики опухоли. Однако Константин Константинович Лактионов (д.м.н., руководитель хирургического отделения клинических биотехнологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина) считает такой подход не совсем оправданным. Ведь на поведение опухолевых клеток влияет не только их генетический аппарат, но и окружение, и возможности клеткипредшественницы. Быстрая эволюция раковых клеток и их приспособление к окружению приводят к тому, что дистантные метастазы и первичная опухоль часто

гетерогенны по мутационному статусу. Для аномалий в EGFR частота такой гетерогенности оценивается разными авторами от 6 до 28 %. Это может объяснять частичный эффект ИТК у некоторых больных.

Тем не менее имеет смысл исследовать на предмет генетических перестроек не только материал первичной опухоли, но и клетки, обнаруженные в плевральной жидкости, бронхиальном лаваже и плазме крови. Корреляция результатов таких анализов на EGFR-статус составляет 80–95 %.

Специалисты признают стандартным методом для поиска обеих мутаций FISH-исследование. Хотя оно дорого стоит, но результаты более простых иммуноферментного анализа и иммуногистохимического исследования пока не валидизированы. Иммуногистохимическое исследование может использоваться лишь для выборки тех пациентов, кому может быть рекомендован анализ на мутации – сначала на EGFR, а в случае отрицательного результата – на ALK.

«Таргетные» особенности

Тем не менее даже в строго отобранной популяции таргетные препараты не являются панацеей. Что делать в случае прогрессирования опухоли? Стоит ли относиться к назначению анти-EGFR- и анти-ALKпрепаратов так же, как к терапии другими таргетными препаратами, например трастузумабом при раке молочной железы? Эти вопросы активно обсуждают лечащие НМРЛ специалисты. Профессор Евгений Наумович Имянитов (д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) отметил, что повторение курсов анти-EGFRпрепаратов в третьей линии терапии оказывается клинически эффективно у 75 % пациентов. В первой линии эти больные получали ИТК, которые были отменены из-за начала прогрессирования, но после второй линии цитостатических препаратов ИТК назначены повторно.

Также, по словам проф. Е.Н. Имянитова, появление метастазов в мозг не должно служить основанием для прекращения приема ИТК. Эти препараты плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, но на висцеральные органы они продолжают оказывать воздействие. Недавно опубликовано и исследование S.H. Ou et al., согласно которому продолжение приема или добавление анти-ALK-препаратов к лучевой терапии и ХТ у больных с прогрессией опухоли повышает общую выживаемость на 19 мес. Впрочем, доктор К.К. Лактионов считает, что эффективность повторного назначения ИТК требует дальнейшей проверки.

Дискуссионным остается и вопрос о назначении таргетных препаратов в рамках адъювантной терапии у больных с IB—IIIA стадиями НМРЛ. Дина Дамировна Сакаева (д.м.н., заместитель главврача по химиотерапии ГБУЗ РКОД МЗ РБ) подчеркнула, что три исследования на эту тему еще не завершены. Результаты еще одного говорят о том, что даже в отобранной по молекулярно-генетическому признаку группе адъювантная терапия ИТК оказалась неэффективной.

Материал подготовил **Сергей Шевченко**

Съезд в Казани заручился поддержкой первых лиц Татарстана

С 16 по 18 сентября 2014 г. в Казани (Республика Татарстан) пройдет VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Ожидается, что на это мероприятие в Казань съедутся порядка 3000 специалистов из России и стран ближнего зарубежья. О том, какие задачи в первую очередь решаются на Съезде, рассказал главный онколог России Михаил Иванович Давыдов.



Михаил Иванович ДАВЫДОВ

Председатель Ассоциации онкологов России, главный онколог Минздрава России, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, академик РАН и РАМН

- Михаил Иванович, Съезд онкологов и радиологов стран СНГ будет проводиться уже в восьмой раз. Учитывая опыт предыдущих Съездов, которые проходили в разных столицах стран СНГ, расскажите о значимости данного мероприятия для медицинского сообщества.
- Первые Съезды онкологов и радиологов, которые проходили 1 раз в 4 года, мы проводили в России. Третий Съезд уже имел статус международного, так

как интерес к мероприятию такого уровня среди медицинского сообщества рос молниеносно. И это понятно, ведь онкология как наука развивается стремительно. Учитывая этот факт, мы приняли решение проводить мероприятие такого формата не реже 1 раза в 2 года. Каждый раз Съезд онкологов и радиологов привлекает все больше специалистов из ближнего и дальнего зарубежья. Участники Съезда получают информацию о последних передовых технологиях в современной онкологии, как говорится, из первых уст, имеют возможность на одной площадке обмениваться опытом со своими коллегами.

- Основная тема VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ «Мультидисциплинарный подход в диагностике, лечении и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями». Как определяется тема, какие факторы влияют на выбор концепции Съезда?
- Каждый наш Съезд всегда посвящен наиболее острым вопросам, которые накопились в онкологии. В формате круглых столов и дискуссий мы обсуждаем новые технологии, варианты современного лечения, анализируем врачебные удачи

и ошибки. Своим информационным ресурсом Съезд затрагивает все разделы онкологии – от нейрохирургии до ортопедии, как среди взрослого населения, так и среди детей. Конечно, специалисту трудно охватить всю программу Съезда, обычно он фокусирует свое внимание на близкой ему теме. Программу Съезда мы всегда адаптируем под наиболее острые вопросы, типичные для каждого региона. Так было в Азербайджане, Узбекистане, Казахстане, Белоруссии и Украине. От принимающей стороны мы всегда получаем самые высокие оценки прошедшего мероприятия. Для нас это очень важно.

- Нам уже известны 20 научных направлений VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ, каким из них Вы уделите более пристальное внимание?
- Сфера моих научных интересов это хирургическое и комбинированное лечение органов брюшной и грудной полости. Поэтому я, мои ученики и коллеги особое внимание, конечно же, уделим этим направлениям Съезда.
- Почему VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ будет проходить в Казани?
- Казань была выбрана не случайно. В Казани представлена научная и педагогическая основа для проведения подобных мероприятий на высочайшем уровне. Казанские специалисты очень много сделали для развития современной онкологии. К тому же там находится известная школа

профессора М.З. Сигала, которая до сих пор успешно существует и развивается. На базе казанского республиканского онкодиспансера (РКОД МЗ РТ) мы открыли филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Сегодня казанский онкодиспансер имеет в своем арсенале самое высокотехнологичное оборудование, в нем работают настоящие профессионалы своего дела. В начале ноября 2013 г. я встречался с президентом Республики Татарстан, господином Миннихановым, который поддержал идею проведения мероприятия в регионе и согласился открыть наш Съезд. Получить поддержку первых лиц государства – это дорогого стоит.

- Проявляют ли интерес к этому мероприятию молодые специалисты?
- Хороший вопрос. На наших Съездах всегда много молодежи. Это говорит о том. что им с нами интересно, значит, мы двигаемся в нужном направлении. Сегодня к нам в онкологию приходит очень талантливая, пытливая молодежь. Они не похожи на своих предшественников, намного опережают их по знаниям. Часто приходится слышать, что наша специальность не является популярной среди молодежи, но в онкологии так много дисциплин, что каждый специалист найдет применение для своих талантов. Важно всегда понимать, что все вместе мы решаем благородную задачу – вылечиваем больного от смертельной болезни.

Беседовала Анастасия Прядко



www.kazan2014.com

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ, который состоится 16—18 сентября 2014 года в городе Казани. **Место проведения:** Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань. Гостиничный торгово-развлекательный комплекс (ГТРК) «Корстон-Казань».

Президент Съезда: президент правления Общероссийского союза общественных объединений «Ассоциация онкологов России»; главный онколог РФ, Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН; президент Ассоциации директоров центров и институтов онкологии, радиологии и рентгенологии государств—участников Содружества Независимых Государств, заведующий кафедрой онкологии МГМУ им. И.М. Сеченова, академик РАН и РАМН, проф. **М.И. Давыдов**.

Председатель Съезда: главный онколог Приволжского федерального округа и Республики Татарстан, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан», директор Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, президент Ассоциации онкологических учреждений ПФО, заведующий кафедрой онкологии и хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», проф. **Р.Ш. Хасанов**.

В работе Съезда примут участие ведущие специалисты из России, стран СНГ, ближнего и дальнего зарубежья. В рамках Съезда планируется проведение конференции молодых онкологов.

Основная концепция Съезда — мультидисциплинарный подход в диагностике, лечении и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СЪЕЗДА

- 1. Организация противораковой борьбы.
- 2. Профилактика и скрининг в онкологии.
- 3. Экспериментальная и фундаментальная онкология.
- 4. Диагностика и лечение злокачественных опухолей головы и шеи. 5. Достижения в диагностике и лечении опухолей головного мозга.
- 6. Диагностика, лечение и реконструктивная хирургия рака молочной железы.
- 7. Новые подходы в диагностике и лечении рака легкого и органов средостения. 8. Современное состояние диагностики и лечения злокачественных новообразований пищевода и желудка.
- 9. Вопросы диагностики и лечения колоректального рака.
- 10. Актуальные вопросы онкогинекологии.
- 11. Успехи в диагностике и лечении гемобластозов и лимфопролиферативных заболеваний на современном этапе.

- 12. Диагностика и лечение злокачественных опухолей мягких тканей, кожи (рак кожи, меланома) и опорно-двигательного аппарата.
- 13. Современные подходы к диагностике и лечению онкоурологических заболеваний.
- 14. Детская онкология.
- 15. Высокотехнологичные методы морфологической диагностики и генетического определения типа опухолей различного происхождения и локализаций.
- 16. Лучевая диагностика и лучевая терапия злокачественных новообразований.
- 17. Анестезиология и интенсивная терапия в онкохирургии, паллиативная помощь и реабилитация онкологических больных.
- 18. Эндоскопическая, эндохирургическая диагностика и лечение 3НО.
- 19. Роль общественных и пациентских организаций в развитии онкологической службы.
- 20. Диагностика и лечение злокачественных опухолей гепатобилиарной системы.

Зарегистрироваться для участия в Съезде и ознакомиться с более подробной информацией вы можете на официальном сайте Съезда www.kazan2014.com С уважением, Организационный комитет Съезда

Технический организатор — Агентство «АБВ-экспо» Тел./факс: +7 (495) 988-8992, моб.: +7 (962) 954-0119, info@abvexpo.ru, www.abvexpo.ru

Большая конференция по раку молочной железы: стандарты и перспективы

Исследования тройного негативного рака только начинаются, хотя истории вопроса уже более 10 лет. Результаты иммуногистохимического исследования практически не используются: в 70–80 % случаев врачи из регионов пользуются только ТММ-классификацией. Невозможность провести превентивную мастэктомию – это «крепостное право для россиянок». Такими были одни из интересных и эмоциональных тезисов докладов и дискуссий конференции по раку молочной железы (РМЖ), прошедшей в Москве 22–24 января.

Переработать рекомендации в соответствии с результатами голосования и отправить их в Минздрав – таково обещание правления Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), организовавших первый столь крупный форум.

Эта конференция – первый крупный форум Общества онкологов-химиотерапевтов, посвященный РМЖ. На мероприятие съехались более 500 специалистов из различных регионов РФ, стран СНГ, Балтии, США, Бельгии, Норвегии, Венгрии. За три дня конференции левые клетки перестают экспрессировать рецепторы эстрогена при эпителиальномезенхимальном переходе, происходящем не только в эмбриональном развитии или при заживлении ран, но и при патологических процессах – в том числе при опухолевой прогрессии.



Статистика РМЖ

По уровню смертности РМЖ занимает первое место среди всех злокачественных опухолей у женщин (17,1%). А среди российских женщин работоспособного возраста (в категориях 30–39, 40–49 и 50–59 лет) РМЖ – вообще основная причина смерти. В 2012 г. общее число заболевших РМЖ составило 59 тыс. человек (для сравнения, в 2002 г. – около 46 тыс. человек). Среднегодовой темп прироста этого показателя достиг 2,51%, прирост за 10 лет – 29,06%. В 2002 г. от заболевания погибли 21,9 тыс. человек, в 2012 г. – 22,9 тыс. Риск развития РМЖ у женщин до 75 лет вырос за 10 лет с 4,3 до почти 6%.

прозвучало свыше 80 докладов о диагностике, терапевтическом, лучевом и хирургическом лечении рака.

Биология РМЖ: собственные разработки

Большинство докладчиков сосредоточились на обзоре зарубежных исследований и рекомендаций. Чаще других собственные данные на конференции представляли патоморфологи и биологи. Заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН Михаил Александрович Красильников рассказал о перспективах развития таргетной терапии, в том числе поиске лекарств, подавляющих белки Snail1, гиперэкспрессия которых вызывает резистентность клеток опухоли к гормональной терапии и химиотерапии.

Проф. Владимир Михайлович Перельмутер из Сиогму (томск) также затронул механизмы устойчивости опухолевых клеток. В.М. Перельмутер прочитал лекцию о связи гетерогенности рецепторов половых гормонов и морфологических структур опухоли с механизмами метастазирования. По его данным, наличие альвеолярных структур в первичной опухоли ассоциировано с резистентностью к химиотерапии и склонностью к лимфогенному метастазированию. С гетерогенностью экспрессии рецепторов эстрогена связана большая агрессивность опухоли – склонность к рецидивам, мультицентрическому росту, большие размеры. Правда, пока значение этих факторов не валидизировано в рамках клинических испытаний. Более того, накапливаются данные о том, что опухоО том, что в циркуляцию по кровеносной или лимфатической системе уходит клон, во многом отличный от молекулярного подтипа клеток первичной опухоли, говорил и Никита Александрович Савелов, врач-патоморфолог из МГОБ № 62.

– Именно этот клон и будет обусловливать прогрессирование опухоли, - пояснил Н.А. Савелов. – Недавно я знакомился с опытом клиник Дюссельдорфа. Там предлагают вообще не оценивать первичную опухоль и анализировать только генетические характеристики опухолевых клеток, «выловленных» в кровеносном русле. Я, как патолог, должен выступать против такой диагностической идеологии, но мне она интересна, и с другой стороны, все это – разговоры о дальнейших перспективах. Практически во всех клиниках России проводится иммуногистохимическое исследование, большинство врачей в регионах при назначении лечения почти не пользуются этими результатами: в 70–80 % случаев они применяют только TNM-классификацию. В итоге мы наблюдаем парадоксальные ситуации. Например, к нам в больницу обратилась пациентка с трижды негативным раком, которой ее лечащий врач назначил тамоксифен. Она просто заподозрила неладное и попросила перепроверить соответствие результатов диагностики и методов лечения.

Скрининг как яблоко раздора

Диаметрально противоположные взгляды на механизмы ранней диагностики РМЖ высказали Метте Калагер (Mette Kalager) из университета Осло и Наталья Александровна Захарова (Ханты-Мансийская государственная медицинская академия). Причем о неэффективности

скрининга заявила специалист из Норвегии - страны, занимающей одно из первых мест по охвату женщин программами ранней диагностики РМЖ. По словам доктора М. Калагер, наблюдаемое снижение смертности от РМЖ связано с методами лечения, а не со скринингом. Для 50-летней женщины риск умереть от РМЖ в течение ближайших 10 лет без скрининга составляет 0,41 %, а со скринингом - 0,37 %. Интересно отметить: риск хотя бы одной ложноположительной маммографии в течение жизни колеблется между 21 и 49 %, что не может не сказаться на качестве жизни женщины. При этом доля ложноотрицательных результатов маммографии составляет 20-30 %. И, по мнению доктора М. Калагер, вред от гипердиагностики перевешивает статистически незначимое снижение риска смерти от РМЖ.

Доктор Н.А. Захарова, наоборот, считает, что эффективность скрининга доказана.

– Сложно спорить с результатами метаанализов, – говорит она. – Многие исследования, якобы свидетельствующие о низкой эффективности скрининга, принимают в расчет всех приглашенных на обследование женщин, а не только реально прошедших маммографию. Конечно, результаты такого анализа выглядят искаженными. Да, чувствительность маммографии - 80 %, но ничего лучшего для первичного обследования пока не придумано. На дополнительные обследования у нас вызывают каждую десятую женщину, но нельзя сказать, что получено 10 % ложноположительных результатов – у большинства этих женщин нет РМЖ, но у них выявлены доброкачественные опухоли.

Региональная программа скрининга начала действовать в Ханты-Мансийском

из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Основные дискуссии – об использовании гормоно- и химиотерапии в зависимости от биологического подтипа опухоли. По словам проф. В.Ф. Семиглазова, суть разногласий во многом сводится к разным оценкам эффективности химиотерапии при гормоноположительных опухолях. Эксперты Санкт-Галлена считают цитотоксическую терапию бесполезной при люминальном А-подтипе РМЖ, а в Оксфордском обзоре группы EBCTCG, наоборот, отстаивается мнение об эффективности химиотерапии вне зависимости от рецепторного статуса опухоли. По мнению проф. В.Ф. Семиглазова, нельзя назначать лечение, руководствуясь только биологическим подтипом. Тем более, до сих пор обсуждается уровень маркера Кі-67, обозначающий границу между люминальными А- и В-подтипами. К тому же участники конференции приводили примеры случаев больных с низким Кі-67, но высокозлокачественной опухолью. Однако эксперты отмечают, что несоответствие может быть обусловлено определением Кі-67 после проведения неоадъювантной

При решении вопроса о необходимости химиотерапии у больных с ERпозитивными опухолями эксперты Санкт-Галлена (2013) рекомендуют принимать во внимание только 21-генную шкалу риска Oncotype-DX, высокие значения которой служат показанием к назначению химиотерапии при люминальном А-подтипе. Но, по словам к.б.н. А.М. Щербакова, проведение одного анализа стоит в США более 4 тыс. долларов, а россиянам оно обойдется еще дороже. К тому же результаты такого анализа не изменяют решения о назначении только гормонотерапии при ERпозитивной опухоли в 63 % случаев.



Рекомендации, принятые в Санкт-Галлене, строятся на назначении лечения в зависимости от биологического подтипа РМЖ. Согласно им, для лечения люминального А-подтипа используется гормонотерапия, люминального В-подтипа—сочетание гормоно—и химиотерапии. НЕR-2-позитивный и трижды негативный рак требуют назначения химиотерапии, в первом случае— в сочетании с трастузумабом. Акцент в рекомендациях сделан на проведении органосохраняющих операций и ускоренных курсов лучевой терапии.

автономном округе в 2006 г. Женщины старше 40 лет проходили обследование 1 раз в два года. И даже несмотря на то что охват населения составлял всего 30–32 %, смертность скринированной категории женщин снизилась с 45 случаев на 100 тыс. населения в 2003 г. до примерно 20 – в 2012 г. Многие специалисты скептически восприняли представленные Н.А. Захаровой данные, так как скрининг начинает давать статистически значимые результаты через 10–15 лет после начала программы по ранней диагностике.

Рекомендации Санкт-Галлена: в ожидании доказательств

Обсуждение рекомендаций, выработанных экспертами в Санкт-Галлене в 2013 г., начал Владимир Федорович Семиглазов

При этом некоторые выступающие отметили, что рекомендации экспертов, принятые в Санкт-Галлене относительно необходимости 21-генного анализа, подкреплены пока только ретроспективными исследованиями, а значит, окончательного ответа на вопрос о роли этого теста в отношении назначения цитостатиков пока нет.

Варианты терапии

Простые схемы лечения, учитывающие и биологический подтип опухоли, и состояние больного, представила Ирина Альбертовна Королева из Самарского областного клинического онкологического диспансера. При люминальных А- и В- (HER-2-негативном) подтипах она

Окончание на стр. 7

Большая конференция по раку молочной железы: стандарты и перспективы

◀ Окончание, начало на стр. 6

рекомендовала даже при наличии формальных показаний (G3, Т3 и выше, метастазы в 4 и более лимфоузлах) с осторожностью назначать химиотерапию женщинам с серьезной сопутствующей патологией. В первой линии гормонотерапии И.А. Королева рекомендовала использовать ингибиторы ароматазы. Во второй линии препаратами выбора с ее точки зрения являются тамоксифен, фулвестрант (с возможным увеличением

Пока же данный вид рассматривался как единое заболевание, с чем, возможно, связаны и неудачи в попытках разработать оптимальное лечение. Число исследований о выборе тактики лечения больных с метастатическим трижды негативным РМЖ невелико. Тем не менее есть результаты III фазы испытаний, демонстрирующие преимущество эрибулина над капецитабином в плане выживаемости пациенток, получающих третью и последующие линии химиотерапии.

66

Доля люминального A-nodmuna, по данным разных источников, колеблется от 35 до 73 %. Зачастую разброс данных объясняется разными принятыми максимальными значениями маркера Ki-67 для выделения этого подтипа – от 14 до 20 %.

дозы), экземестан, который впоследствии можно применять в сочетании с эверолимусом. В третьей линии выбор происходит из препаратов, не использовавшихся во второй. При HER-2-позитивных опухолях гормонотерапия используется шире в сочетании с анти-HER-препаратами.

– К сожалению, даже использование трастузумаба сопряжено со значительными финансовыми затратами, – призналась доктор И.А. Королева. – А ведь в настоящее время показано, что его введение в комбинации с пертузумабом еще более эффективно. У меня есть пациентка, получившая 68 введений этих препаратов, – сказала она. – И в результате опухоль с метастазами в печени контролируется уже на протяжении 4 лет, и это несомненный успех!

Более детально тактику лечения метастатического РМЖ обсуждали на отдельной сессии. Говоря о терапии гормоноположительных опухолей, Олег Александрович Гладков (Челябинск) подчеркнул, что в некоторых западных клиниках тамоксифен считается препаратом для развивающихся стран и специалисты предпочитают использовать препарат с более полным антиэстрогенным профилем – фулвестрант.

Людмила Григорьевна Жукова из РОНЦ им. Н.Н. Блохина сопоставила историю развития знаний о HER-2-позитивном и трижды негативном РМЖ. В первом случае между обнаружением гиперэкспрессии HER-2-рецептора в клетках опухоли и открытием эффективного метода лечения прошло 10 лет. В случає трижды негативного РМЖ также прошло десятилетие, но если посмотреть на достигнутые результаты, окажется, что оно в большинстве своем заполнено только докладами на конференциях и попытками понять, что же это за подтип, что является потенциальными мишенями для терапии при данном типе опухолей. Увы, спустя 10 лет «существования» трижды негативного рака настоящие исследования, похоже, только начинаются. Сложность также в том, что трижды негативный рак – гетерогенное заболевание, имеющее около 10 морфологических и ряд молекулярно-биологических подтипов, причем прогноз у пациентов с разными подтипами серьезно отличается.

О применении эрибулина (Халавена) в монорежиме у больных распространенным РМЖ говорила и Елена Владимировна Артамонова из РОНЦ им. Н.Н. Блохина на сателлитном симпозиуме компании Eisai. По словам доктора Е.В. Артамоновой, при выявлении у пациентки с метастатическим РМЖ резистентности к антрациклинам и таксанам не стоит избирать поддерживающее лечение. Ведь даже лучший его вариант не даст того качества жизни пациента, какое может обеспечить химиотерапия. Согласно рандомизированному исследованию 305: EMBRACE, у больных с любым рецепторным статусом опухоли общая выживаемость в группе, получавшей терапию эрибулином, была больше по сравнению с группой пациенток, получавших лечение по выбору врача.

Также на конференции речь шла о персонализированных режимах химиотерапии. В развитых странах растет число больных РМЖ старше 70 лет, поэтому побочные эффекты, например кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков, становятся все более значимой проблемой. Марина Борисовна Стенина из РОНЦ им. Н.Н. Блохина назвала безантрациклиновые режимы оптимальными для пациенток следующих групп:

- с сопутствующей сердечной патологией;
- пожилого возраста с повышенным риском кардиотоксичности;
- получающих облучение левой стороны грудной клетки;
- получающих трастузумаб при терапии HER-2-позитивного рака.

Принцип невмешательства

В лечении РМЖ продолжается тренд по внедрению максимально органосохраняющих операций, о чем рассказали хирурги, принявшие участие в конференции. У пожилых пациенток ткани молочной железы могут считаться не полноценным органом, а «наполнителем» при реконструктивно-пластических операциях – такой подход, по мнению доктора А.Ю. Сребного, позволяет достигнуть лучших косметических результатов.

Несколько раз на экране с презентациями появлялся портрет Уильяма Холстеда, предлагавшего удалять вместе с пораженной опухолью железой и огромные массивы прилегающих тканей и лимфоузлов. В связи с этим звучала история об отходе от стремления к максимальному радикализму. Основной смысл дискуссии о парастернальных лимфоузлах и лекции проф. Люччи сводился к тому, что удалять лимфатические узлы нужно только при наличии четких показаний. По его словам, даже биопсия сторожевого лимфоузла показана не всем пациентам: при клинически непораженных лимфоузлах 95 % подмышечных диссекций никак не скажутся на выживаемости пациента, при том что у 70 % больных такое вмешательство вызовет осложнения. Более того, выполнять диссекцию подмышечных лимфоузлов проф. Люччи рекомендовал лишь при поражении нескольких сторожевых лимфоузлов с его точки зрения, один или два пораженных сторожевых лимфатических узла не служат показанием для такого вмешательства.

ций RUSSCO. - Она задумывается не о грудном вскармливании, а о снижении риска смерти. Что она может сделать в таком случае помимо соблюдения правил здорового образа жизни? Только выполнить профилактическую мастэктомию. Это, во-первых, снизит риск развития РМЖ почти до нуля, во-вторых, поможет выявить сколь угодно раннюю стадию рака при гистологическом обследовании удаленной ткани, а значит, своевременно назначить адъювантное лечение, и в-третьих, позволит женщине скорректировать свой внешний вид благодаря пластической хирургии.

Предложение хирурга сначала было смягчено до разрешения на профилактическую мастэктомию только для женщин, у которых риск РМЖ выше популяционного. Затем выполнение операции предложили предварять обязательной консультацией с психологом. Мнения аудитории разделились, и в итоге предложение С.М. Портного внести в клинические рекомендации



«Крепостное право для женщин»

Этими словами д.м.н. Сергей Михайлович Портной из РОНЦ им. Н.Н. Блохина назвал невозможность женщины в РФ свободно выбрать профилактическую мастэктомию даже при высоком риске развития РМЖ. По словам руководителя лаборатории клинической онкогенетики РОНЦ им. Н.Н. Блохина д.м.н. Людмилы Николаевны Любченко, пациенты с наследственными и семейными формами РМЖ составляют больше четверти от общего числа заболевших А четверть больных наследственным РМЖ имеют мутации в гене BRCA1. Наличие этой мутации повышает риск развития рака в 5-20 раз. Помимо генетических факторов повышают риск развития РМЖ и атипические протоковые и дольковые гиперплазии.

Более того, по мнению С.М. Портного, и обычный популяционный риск, составляющий 6 %, является достаточным основанием для выполнения профилактической мастэктомии по желанию женщины.

– Представим себе женщину в возрасте 50–60 лет, – обратился он к коллегам на обсуждении клинических рекомендапункт о свободном выборе женщиной профилактической мастэктомии было отклонено.

Не меньше дискуссий вызвала и сама роль рекомендаций – должны ли они описывать оптимальный вариант лечения или отражать самую эффективную тактику из доступных в большинстве современных российских больниц. Сторонники первого мнения аргументировали свою позицию так: «Поиск денег, формирование бюджета – это не задача ных схемах, у чиновников не будет причин задумываться об увеличении финансирования». Однако возобладал все же второй подход, и в клинических рекомендациях, например, была оставлена фраза о допустимости всего 4 введений трастузумаба в адъювантном/ неоадъювантном режиме «при отсутствии достаточных материальных ресурсов».

После конференции правление RUSSCO обещало переработать рекомендации в соответствии с результатами голосования и отправить их в Минздрав.

Материал подготовил **Сергей Шевченко**

Рак молочной железы: пазл молекулярных достижений

Классификация, учитывающая молекулярные особенности опухоли, позволит назначать максимально эффективное лечение пациентам с раком молочной железы (РМЖ). Тщательно продуманной и подробной систематизации все еще нет, но ученые активно исследуют новые факторы, которые помогут одновременно и индивидуализировать, и стандартизовать лечение. ОС рассказывает о новостях, которые могут в корне изменить взгляд на РМЖ.

«Шишка на ее шее – единственная опухоль, которую можно было увидеть, потрогать и измерить, - стала компасом всего исследования. Всего через две недели после первой инфузии опухоль стала меньше и мягче. Через два месяца [...] она полностью исчезла, а метастазы в легких уменьшились [...] Седовласая женщина с хрустально-голубыми глазами, она сейчас живет в маленьком городе [...]».

Так Сиддхартха Мукерджи (Siddhartha Mukherjee) в книге «Царь всех болезней. Биография рака» описывает болезнь и участие Барбары Бредфильд (Barbara Bradfield) в первом клиническом исследовании трастузумаба. Деннис Сламон (Dennis Slamon), онколог из UCLA, практически уговорил Барбару попробовать лечение новым, пока еще не изученным препаратом и принять участие в клиническом исследовании. «Ее опухоль была напичкана HER-2, гипнотически опьянена онкогеном...», рассказывает С. Мукерджи о том, что увидел Д. Сламон, изучая болезнь Барбары.

Именно по чрезмерно высокой и необычной экспрессии белка HER-2 Д. Сламон предположил, что женщине можно помочь, хотя она уже прошла двустороннюю мастэктомию и химиотерапию, а всего за 4 мес опухоль дала 16 метастазов...

К сожалению, роль экспрессии различных белков зачастую недооценивают. Отчасти то, что исследуют и открывают биологи, так и остается в лаборатории – и не идет в клиническую практику. В выборе тактики лечения все еще отдается предпочтение клинико-морфологическим характеристикам: оценке размера опухоли и наличию метастазов в лимфатических узлах – а это прогностические характеристики, дающие неполное представление о биологических особенностях опухоли и связанных с ними рисках прогрессирования и смерти от болезни, а также чувствительности к определенным видам терапии. Биологические и молекулярные особенности приобретают особую важность – точность прогноза и эффективность лечения больше, если учитывать гистопатологические параметры опухоли в комплексе с ее подробным иммуногистохимическим профилем. Оценка с точки зрения генома может лочь как в случаях раннего оонаружения рака, так и при общем скрининге населения; молекулярные особенности необходимы и для разработки новых лекарств.

Классификация сегодня

Привычное разделение РМЖ основано на наличии или отсутствии трех рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (HER-2), эстрогена (ER) и прогестерона (PR).

При использовании современных методов лечения лучший прогноз имеют пациенты, опухоли которых экспрессируют хотя бы один из белков-мишеней для направленной терапии, худший – при их полном отсутствии (тройной негативный РМЖ). При гиперэкспрессии HER-2 можно ожидать высокую

эффективность анти-НЕR-терапии, по присутствию ER – прогнозировать реакцию опухоли на гормональную терапию; по наличию PR возможно судить о функциональной активности ER и величине шанса ответа на эндокринотерапию.

20 %; 4) HER-2-положительный: HER-2+ (3+2+ с амплификацией), ER- PR-; 5) тройной негативный: ER-PR-, HER-2-(0,1+2+ без амплификации), Кі-67 любой.

Более того, сейчас понятно, что тройной негативный рак тоже неоднороден, и среди подобных опухолей прогноз может значимо различаться. Поэтому для последнего из перечисленных подтипов уже существует схема разделения на несколько фенотипов: - базальноподобный (выделяют 3 разновидности: BL1, BL2 и иммуномодуляторный); - мезенхимальноподобный (мезенхимальный и MSL);

Вместе с осознанием различных молекулярных подтипов РМЖ эпоха концепции терапии «один размер подходит всем» завершилась [Harbeck et al. Personalized treatment of early-stage breast cancer: present concepts and future directions. Cancer Treat Rev 2010;36(8):584-94].

Все чаще ученые упоминают еще один белок – Кі-67, используемый как независимый маркер пролиферативной активности и, соответственно, прогностический фактор. Белок Кі-67 определяется в ядре клеток во всех фазах клеточного цикла, кроме G0. Низкая экспрессия белка характерна для G1- и ранней S-фазы, максимальная экспрессия наблюдается в М-фазе клеточного цикла. Именно по количеству Кі-67 классифицируется люминальный рак типа А и типа В. Ранее использовалась отсечка

– люминальный (с андроген-рецепторами и нестабильный неклассифицируемый).

Молекулярная гетерогенность

Генетическое тестирование опухолей пока используется в основном для определения прогноза и уже влияет на принятие решения о необходимости химиотерапии. Наиболее известные тесты, используемые в данной области, - Oncotype Dx (Genomic Health, Redwood City, USA), PAM50 и Mamma-

безрецидивной выживаемости - так, в исследовании по наличию гормонорецепторов среди выделенных групп статистически различалось время до появления метастазов в легких, что описано группой ученых под руководством Сандро Сантагата (Sandro Santagata) в статье «Таксономия РМЖ, основанная на анализе фенотипа нормальных клеток, дает прогноз» («Тахопоmy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome»), опубликованной в текущем году в The Journal of Clinical

Можно и должно ожидать, что возникнут сложности разработки и внедрения нововведений в клиническую практику это потребует наличия серьезного и дорогого оборудования, обучения персонала. Возможно, новая классификация будет существенно или даже полностью отличаться от старой. Но если результатом работы станут продленные и спасенные жизни то они того стоят.

На пороге новой классификации

В публикации, упомянутой выше, ученые получили весьма интересные результаты. В различных клетках молочной железы обнаружены отличия в экспрессии кератинов (К5, К7, К8, К14, К17, К18, К19), клаудина (Cld-4), SMA, p63, CD4. Во всех люминальных клетках обнаруживались К7, К18 и Cld-4, тогда как в большинстве миоэпителиальных они отсутствовали. В последних ученые также обнаружили экспрессию белков CD10, SMA и p63, которая очень редко отмечалась в люминальных клетках.

Найдены и более масштабные предпосылки выделения определенного пула клеток со схожим фенотипом: базальные кератины К5, К14 и/или К17 в неизмененной ткани молочной железы находились и в базальных, и в люминальных слоях; эти клетки почти всегда имели Ki-67/ER- и CD10/SMA.

Одновременно ученые пытаются найти маркеры «стволовости». Это даст возможность выделить клетки, потенциально способные к асимметричному делению и, соответственно, поддерживающие неограниченное самовоспроизведение опухоли, это прояснит роль стволовых клеток в инициации ракового перерождения. Сейчас считается, что, коэкспрессия линеек K5/K14/K17 и K7/K8/K17 – признак бипотентной клетки. Другие корреляции совместной экспрессии белков и их связь с функционированием клетки также отмечены в исследовании: например, люминальные делящиеся клетки с фенотипом К18+/Кі-67+ почти всегда ER-AR-VDR-K5/14-.

Широко изучается роль различных гормонов. Список белков, экспрессию которых следует оценивать у пациентки (сейчас это ER и PR), возможно, дополнят рецепторы андрогенов (AR) и рецепторы витамина D (VDR – vitamin D receptor). Это позволит выделить новые группы опухолей, например, гормон-рецептор положительный рак (HR+) будет иметь следующие фенотипы: 1) HR1+: ER+, AR+ или VDR+; 2) HR2+: ER+ и AR+, ER+ и VDR+ или AR+ и VDR+; 3) HR3+: ER+, AR+ и VDR+.

Для женщин с HR3+ вероятный прогноз будет лучшим, чем для HR0 (без гормон-рецепторов) или HR2.

Окончание на стр. 9



Необходимо, чтобы решение лечить или не лечить больных РМЖ принималось с максимально возможной точностью. Поэтому жизненно важно отличать тех пациентов, которые выиграют от адъювантной системной терапии, от тех, кого можно избавить от такого лечения. К сожалению, даже с руководствами до сих пор случается и недо- и перелечивание пациентов без метастазов в лимфатических узлах. Например, руководства Санкт-Галлена советуют адъювантную терапию в 85 % таких случаев, хотя только 15–20 % больных умрет без лечения. Новые параметры необходимы в дополнение или для замены существующих клинико-патологических характеристик. [Jonsdottir et al. Prognostic value of gene signatures and proliferation in lymph-node-negative breast cancer. PLoS One 2014;9(3):e90642].

в 14 %, сейчас более верным считается рубеж в 20 %, но окончательный ответ требует дополнительных данных, так как масштабных исследований все еще нет.

Статистически подтверждена прогно ская роль этого маркера для больных без узловых метастазов на ранней стадии болезни. По последней версии рекомендаций, впервые сформулированных в 2011 г. на конференции в Санкт-Галлене (St. Gallen, Switzerland) и дополненным в 2013 г., Ki-67 уже присутствует в списке обязательных маркеров для анализа при РМЖ.

В упрощенной классификации РМЖ присутствуют 5 биологических подтипов со следующими характеристиками: 1) люминальный A: ER+, PR > 20 %, HER-2-(0,1+), Ki-67 < 20 %; 2) люминальный В HER-2положительный: ER+PR+, HER-2+ (3+2+ с амплификацией), Кі-67 любой; 3) люминальный В HER-2-отрицательный: ER+PR+, HER-2– (0,1+2+ без амплификации), Ki-67 ≥

Print. Создание подобных тестов помогает отразить и классифицировать то генетическое многообразие, которое пока ставит в тупик не только врачей. Не откладывая в долгий ящик, следует собрать как можно оольше информации, которая деиствител но поможет в будущем изменить лечение пациентов.

Молекулярная гетерогенность клеток молочной железы предрасполагает к неогенезу десятков различных типов новообразований. К сожалению, сейчас все они лечатся по нескольким стандартным схемам, лишенным индивидуального подхода. Если же темпы исследований сохранятся, то в будущем можно надеяться на введение и широкое применение новых прогностических и предсказательных маркеров – первые результаты этого процесса видны уже сейчас. Например, если учитывать, дополнительно к ER, PR и HER-2, и другие гормональные рецепторы, то возможно спрогнозировать эффективность лечения и период

Рак молочной железы: пазл молекулярных достижений

◀ Окончание, начало на стр. 8

Пролиферация и метилирование

Нельзя забывать об оценке потенциальной способности к делению и собственно скорости деления клеток. Значение уровня пролиферации в прогностической практике с трудом может быть занижено, ведь по нему отчасти определяют злокачественность новообразования. Поэтому обнаружить белки, экспрессия которых коррелирует со скоростью деления клеток, чрезвычайно важно.

Однако помимо Ki-67 ученые предлагают еще несколько вариантов. Среди них – индекс митотической активности MAI (mitotic activity index) и такие белки, как фосфогистон H3 (phosphohistone H3, PHH3) и циклины A и B1 (cyclin A, B1), прогностическая ценность которых описана в исследовании под руководством Марии Клинтман, опубликованном в декабре 2013 г. в PLoS One

(«The prognostic value of mitotic activity index (MAI), phosphohistone H3 (PPH3), cyclin B1, cyclin A, and Ki-67, alone and in combinations, in node-negative premenopausal breast cancer»).

МАІ при исследовании оказался как самым надежным фактором из перечисленных, так и самым удобным для клинического применения: оценка количества митозов не требует специального оборудования и реактивов – может выполняться как часть ругинного гистологического анализа.

РННЗ – белок, вовлеченный в процесс конденсации хроматина и присутствующий от G2- до М-фазы клеточного цикла. Его прогностическая способность особенно проявляется для опухолей без метастазов в лимфатических узлах и для ER-позитивного РМЖ. К сожалению, он изучен еще недостаточно, и выдвигается предложение рассматривать не отдельно значения по нему и Ki-67, а их соотношение.

Циклин В1 регулирует начальные стадии митоза, и его большое количество в перерожденных клетках считается показателем плохого прогноза, как и **циклина A** (он преимущественно определяется в S-фазе).

Ну и наконец, обнаружена разница по участкам метилирования ДНК в опухолях молочной железы различного генеза – по этому параметру было выделено 5 независимых подтипов. А это значит, что при благоприятном стечении обстоятельств в будущих экспериментах могут быть выделены целые кластеры генов, которые активируются или дезактивируются при воздействии на ДНК.

Таким образом, очевидна необходимость новой фундаментальной классификации РМЖ, в которой прогностические факторы коррелируют с диагностическими. Главная цель многочисленных исследований – раздробить гетерогенные группы и открыть как можно больше действительно работаю-

щих прогностических факторов. Это позволит точнее определить прогноз заболевания у конкретного пациента и, соответственно, назначить более адекватное лечение. Классификация пока не обновлена, но ученые уже бережно складывают новые данные в хитросплетенный пазл молекулярных достижений.

P.S.

«Барбара до сих пор помнит тех пятнадцать женщин, которые вместе с ней приняли участие в исследовании трастузумаба: находясь в одной палате, они ощупывали исчезающую шишку на шее Барбары и начинали верить в выздоровление», – пишет С. Мукерджи. Признавшись, что открытие НЕR-2-позитивного рака и антител к рецептору она считает одним из величайших достижений, Барбара попрощалась с С. Мукерджи: «Возвращайтесь к работе! Люди ждут открытий».

Материал подготовила Анна Петренко

■ СОБЫТИЯ

Институт им. П.А. Герцена «открывает двери» для коллег и пациентов

В свое время в советских учреждениях широко практиковалось проведение дней открытых дверей. Позже эта традиция была практически утрачена, но сегодня, благодаря таким энтузиастам, как Андрей Дмитриевич Каприн, директор МНИОИ им. П.А. Герцена, член-корр. РАМН, она возвращается вновь. Что собой представляют эти мероприятия и насколько они популярны у врачей и пациентов, мы решили узнать у Алексея Сергеевича Шевчука, старшего научного сотрудника отделения гинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена.



Алексей Сергеевич

К.м.н., старший научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена

oncogyn@live.ru

- Алексей Сергеевич, в чем, по Вашему мнению, состоит основная миссия дней открытых дверей? Какие задачи они призваны решать?
- Эти мероприятия позволяют с высокой степенью эффективности представить информацию о структуре и возможностях учреждения в режиме реального времени. Прямое общение с гостями обеспечивает условия для обсуждения любых интересующих вопросов о работе коллектива и современных методах диагностики и лечения.
- Многие ли медицинские НИИ сегодня используют такую форму взаимодействия с коллегами и пациентами?

– Дни открытых дверей проводятся в самых разных медицинских научных учреждениях и имеют различную направленность и цели. Так, например, мероприятия, которые наш институт проводит для коллег из других медицинских НИИ, способствуют развитию сотрудничества, причем как в научной, так и в практической сфере. Студенты и молодые специалисты получают возможность ознакомиться с новейшими медицинскими технологиями и, возможно, определиться с выбором основного направления своей будущей профессиональной деятельности. Для пациентов в рамках дня открытых дверей организуется консультативный прием квалифицированными сотрудниками Института, проведение диагностических исследований и лекториев.

Кстати, среди ведущих онкологических учреждений России МНИОИ им. П.А. Герцена наиболее активно проводит День открытых дверей.

- А как часто они проходят и кто в них участвует?
- Дни открытых дверей в МНИОИ им. П.А. Герцена организуются регулярно. Только в феврале начале марта 2014 г. состоялось 3 таких мероприятия, еще несколько запланированы на ближайшее время. Суть каждого из них заключается в организации консультативного приема пациентов в сочетании с некоторыми диагностическими процедурами, например ультразвуковым исследованием и экспресс-

определением уровней опухолевых маркеров. Для пациентов это абсолютно бесплатно. Интерес к данным мероприятиям высок, их посещает от 150 до 300 человек.

- Какова была тематика этих мероприятиї?
- Мы провели открытые дни диагностики, посвященные диагностике и профилактике онкологических заболеваний органов репродуктивной системы и злокачественных опухолей кожи.
- Не могли бы Вы рассказать поподробнее о дне открытых дверей, состоявшемся в МНИОИ им. П.А. Герцена 4 февраля 2014 г.?
- Это мероприятие было приурочено к Всемирному дню борьбы с онкологическими заболеваниями и проходило под эгидой Национального центра онкологии репродуктивных органов с его одновременной презентацией. В нем приняли участие как практические врачи, так и обычные жители Москвы и Московской области. Для гостей была проведена конференция, которую открыл проф. А.Д. Каприн, директор МНИОИ им. П.А. Герцена, заслуженный врач России, руководитель общественного комитета Северного административного округа г. Москвы «За качественную медицину – Медконтроль». Кроме того, более 400 человек получили консультативно-диагностическую помощь в рамках ставшего уже традиционным Дня бесплатных консультаций и диагностики. Среди обратившихся к врачам превалировали люди в возрасте 40-50 лет - мужчины и женщины. У москвичей была возможность бесплатно пройти гинекологический осмотр, посетить маммолога и уролога.

В знак поддержки и солидарности с людьми, уже имеющими страшный диагноз

«рак», специалисты института в этот день надели нагрудные ленты. Женщины – розовые, символизирующие борьбу с раком молочной железы, мужчины – ленты голубого цвета, как знак общих усилий в борьбе с раком простаты.

- Как Вы оцениваете уровень этого мероприятия?
- Презентация Национального центра онкологии репродуктивных органов весьма значимое событие для российской медицины. Это уникальный проект, направленный на повышение качества оказания медицинской помощи в области онкологии репродуктивных органов. Добиться этого помогает популяризация медицинских знаний и укрепление сотрудничества между врачами и пациентами.

О значимости мероприятия позволяет судить уровень его гостей, среди которых – представители администрации Президента, Государственной Думы, Совета Федерации Федерального Собрания, Минздрава России, руководители департаментов здравоохранения, директора ведущих НИИ и лечебнопрофилактических учреждений.

- Каковы дальнейшие планы МНИОИ им. П.А. Герцена в части организации подобных мероприятий?
- В нашем институте программа «День открытых дверей» будет развиваться и совершенствоваться. В марте были проведены открытые дни диагностики, посвященные опухолям опорно-двигательного аппарата и легких. Дальнейшие события будут анонсированы на сайте МНИОИ им. П.А. Герцена www.mnioi.ru и в средствах массовой информации.

Беседовала **Ирина Широкова**

Детская онкология: кому нужна помощь?

В начале февраля в центральных средствах массовой информации (СМИ) страны разгорелась дискуссия об отправке за рубеж больных раком детей на деньги благотворительных фондов. Поводом для полемики послужил комментарий главного детского онколога Р Φ Владимира Полякова о нарушениях в этой сфере. Как реально обстоят дела в детской онкологии? Кому лечение в заграничной клинике действительно необходимо?



Владимир Георгиевич

Д.м.н., проф., главный детский онколог РФ, зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, академик РАМН

vap-04@mail.ru

Кто дискредитирует медицину?

Владимир Поляков 3 февраля заявил: «Сбор денег некоторыми фондами и привлечение к этому СМИ может дискредитировать отечественную медицину. У нас в стране много специалистов высочайшего класса. Если ребенка признали инкурабельным в России, значит, он действительно инкурабельный, и ни в одной зарубежной клинике ему помочь не смогут. Другое дело, когда требуемый вид помощи отсутствует в России...»

Многие газеты и информационные порталы оставили из этой фразы всего пять слов: «Благотворительные фонды дискредитируют отечественную медицину». И с таким заголовкам новость начала путешествовать по социальным сетям и собирать гневные комментарии. Даже в весьма солидных изданиях появились рассуждения о том, что Владимир Поляков, «возглавляющий вертикаль власти в детской онкологии, хочет запретить лечение детей за границей».

Чтобы полностью прояснить ситуацию, мы обратились к главному детскому онкологу страны с просьбой об интервью.

«Нужно помогать больным, а не зарубежным клиникам...»

- Каждое свое выступление я начинаю со слов благодарности фондам, потому что без их содействия мы оказались бы в беспомошном положении, как, собственно, и наши американские коллеги. В США олаготворители обеспечивают онкологию средствами на 30-40 %, но они вкладывают деньги в свою медицину, в свои научные программы, а не финансируют исследования за рубежом. Я очень рад, что у нас в течение последних полутора десятилетий появилась серьезное благотворительное движение. Сначала ведь существовали только разрозненные волонтерские организации. За прошедший год мы получили от фондов огромное количество оборудования, медикаментов, шовных материалов, инфузионных помп. Без помощи фондов мы бы никак не справились с ситуациями, когда препарата для химиотерапии нам остро не хватает, а для его закупки нужно проводить тендер. Такая процедура по закону должна длиться 3 нед, тогда как фонд просто приобретает

лекарство у поставщика, и мы получаем его в течение дня.

- То есть «защитная реакция» фондов в СМИ была по существу излишней?
- Речь шла о том, чтобы собранные фондами средства для инкурабельных детей не шли на поддержку эксперимен-

отправить его в заграничную клинику. За год такое решение о лечении за рубежом принимается в отношении 12-15 детей. Ведь по закону, если у нас в стране отсутствует какой-либо вид помощи, способный помочь человеку, его должны отправить за границу за государственный счет. Ребенок признается инкурабельным, только если все варианты его лечения оказались неэффективны. Проблема в том, что такие комиссии иногда собирают сами фонды. Да, в их состав тоже входят специалисты по детской онкологии, но все же мнения у экспертов могут расходиться. Поэтому и нужна единая площадка, на которой мы могли бы выработать консенсус по каждому случаю.

«К нам обращались больные, которые изначально лечились в Германии, но там врачи делали диагностические ошибки. Пропускали, например, случай рецидива нейробластомы, а к нам такая пациентка поступила только через полгода. Мы провели операцию, и она до сих пор жива».

тальной программы где-нибудь в Германии. На моей памяти нет ни одного случая, чтобы признанный в России инкурабельным ребенок вернулся из заграничной клиники здоровым. Такие дети умирали либо в этих клиниках, либо через несколько месяцев после возвращения домой. Я сделал запрос в Ярославль по тем больным, которых мы признали инкурабельными и которые были отправлены за рубеж. За пять лет набралось несколько случаев: с монофазной синовиальной саркомой, альвеолярной саркомой в забрюшинном пространстве, раком почки с метастазами в печени – всем им лечение в заграничной клинике не помогло.

- Какие варианты лечения применяются за границей, но отсутствуют у нас? И как подбираются клиники, в которые отправляют ребенка?
- У нас нет неродственной трансплантации печени, пересадки детского сердца, тотального облучения тела, лечения нейробластомы мета-йод-бензилгуанидином, большие трудности с неродственной аллогенной трансплантацией костного мозга. Просто банк костного мозга – очень дорогое удовольствие. Периодически заходит речь о его создании, но пока, насколько знаю, все остается на уровне проектов. В основном детей

Иллюстрируя то, как остро воспринимается обществом признание больного инкурабельным, Владимир Поляков вспомнил случай Риты Алькаевой:

«Год назад тоже был большой резонанс по поводу того, что мы якобы отказались лечить ученицу 10-го класса Риту Алькаеву. В годовалом возрасте в нашей клинике она получила комплексное лечение по поводу ретинобластомы и полностью излечилась. Но через 16 лет у нее возникла другая опухоль – остеосаркома верхней челюсти. Опухоль была неоперабельной. Химиотерапия метотрексатом не дала результатов, так же как и курсы доксорубицина и цисплатина. Неэффективной оказалась и лучевая терапия. Несмотря на то что отдаленных метастазов не было, мы не могли остановить рост опухоли, и девочка была выписана домой на симптоматическое лечение. Родственники разослали выписки по клиникам Европы. В Швейцарии сначала согласились провести попытку лечения, но после обследования согласились с нашим заключением и подтвердили нашу правоту. То есть инкурабельный больной инкурабелен везде».

- А кто может признать ребенка инкурабельным? Нужно ли создать для этого отдельную комиссию?
- Да, нужно. В основе своей система принятия таких решений правильная. В большинстве случаев эти вопросы обсуждаются централизованно. К нам в НИИ ежедневно приходят письма от коллег из регионов, мы стараемся с максимальной оперативностью – за деньдва – им отвечать. Если все методы лечения не могут остановить прогрессию болезни, но где-то за рубежом существуют технологии, способные помочь этому ребенку, - комиссия при Минздраве рекомендует

для прохождения этих видов лечения отправляют в германские, австрийские, израильские клиники. Их сертифицируют специалисты из Минздрава, узнают, могут ли там проводить предложенный курс лечения или согласие вылечить ребенка – просто спекуляция.

Лечение за рамками квоты

- То есть в некоторых клиниках утверждают, что могут вылечить неизлечимого
- Бывает, что зарубежная клиника готова принять у себя инкурабельного пациента,

благотворители собирают для этого 300 тыс. евро, ребенку проводят там «экспериментальный» курс лечения, а через месяц после возвращения домой он умирает. 300 тыс. евро – это больше годового бюджета отделения детской онкологии в региональной больнице. Но эффективность лечения и у нас в стране, и за рубежом одинакова – выздоравливают примерно 80 % онкобольных детей. Ведь и препараты, и протоколы лечения по большей части идентичные. Конечно, отличается уход за больными. В западных клиниках возле ребенка, лежащего в отдельной палате, дежурят две медсестры и психолог, а у нас в НИИ детской онкологии и гематологии при нормативе в пять больных на медсестру их штат не укомплектован и наполовину. Что уж говорить про отделения в регионах? Может быть, звучит цинично, но помогать нужно тем, у кого есть шансы. А для тех больных, которым нельзя помочь, необходимо развивать паллиативную медицину. В Минздраве готовится приказ о паллиативной помощи взрослым и детям. Необходимо и создание хосписной службы, которая в детской практике нужна не меньше, чем для взрослых. Многие родители стремятся поместить своего ребенка именно в хоспис, чтобы его маленькие братья и сестры не наблюдали тягостных сцен в последние недели его жизни.

- Вы говорите, что препараты и протоколы в РФ и за границей одинаковые. А как обстоят дела с лицензированием зарубежных препаратов? Насколько это сложная процедура?
- Мы немного продвинулись в этом плане. Одновременно с Институтом педиатрии мы старались, чтобы препараты разных групп были доступны для российских детей. И в Росздравнадзоре и в министерстве начали понимать, что невозможно ждать два-три года, чтобы лицензировать препарат, – за это время в США уже успевают выпустить новое лекарство. Сейчас мы можем включать наших пациентов в испытания препаратов III фазы – естественно, со строгим отбором по показаниям. С другой стороны, инкурабельные дети, выезжающие за рубеж, чаще всего получают экспериментальную терапию, когда препарат еще только проходит начальные фазы клинических испытаний с определением уровня токсичности.
- Почему цена лечения в заграничной клинике в десятки раз больше квоты, которая выделяется в России для лечения онкологического больного?
- Суммы квот разные: от 109 тыс. рублей до 870 тыс. при аутотрансплантации. Но эти цифры рассчитаны исходя из миним ных расходов – что возможно только при «идеальном» течении болезни. Например, при саркоме это расклад: шесть курсов химиотерапии циклофосфан-дактиномицин-винкристин, лучевая терапия и операция – в некоторых случаях квота способна его покрыть. Но таких «идеальных» больных почти нет – при применении высокодозной терапии начинаются осложнения в печени, грибковые инфекции. И тут уже 109 тыс. превращаются в полтора миллиона. Мы берем их из бюджета института. Но очень часто нам пригождается помощь фондов. В течение года у нас в стране заболевает около 3 тыс. детей – чтобы решить эту проблему, нужны

Окончание на стр. 11



Детская онкология: кому нужна помощь?

◀ Окончание, начало на стр. 10

не такие уж огромные деньги. Главное – грамотно их распределить.

Сколько клиник нужно в РФ?

- Вы предлагали создать в России семь крупных детских онкологических центров...
- Во всех субъектах федерации существуют отделения детской онкологии при областной или краевой больнице или при онкодиспансере для взрослых. В них работают в лучшем случае два врача, а чаще всего один. Они не имеют возможности специ-

нием самых простых, например нефрэктомии. Операции на печении, забрюшинные нейробластомы, органосохраняющие костные операции с проведением эндопротезирования суставов, сложные операции на голове и шее в регионах на себя не берут.

- Думаю, почти все родители стремятся лечить детей в федеральных центрах, например в вашем НИИ. Как вы «отбираете» пациентов?
- Мы можем госпитализировать порядка 400 больных, примерно такие же возможности и у Центра детской гематологии им. Д. Рогачева. Когда у нас закончат строить еще один корпус на 250 коек,

Руководители фонда «Подари жизнь» во многом, но не во всем оказались согласны с позицией Владимира Полякова. Соучредитель фонда Чулпан Хаматова отметила, что все решения в фонде об отправке детей за границу принимает экспертный совет, в который входят известные врачи — специалисты из Центра детской гематологии им. Д. Рогачева. Действительно, часто родителям приходится отказывать, так как ребенок признается инкурабельным. Но около 75 детей в год, которым поставили диагноз «нейробластома», нуждаются в проведении MIBG-терапии (терапия мета-йод-бензил-гуанидином). Такой вид лечения не применяют ни в одной клинике в России. Комиссия же при Минздраве дает положительный ответ гораздо меньшему числу пациентов. И зачастую долго рассматривает документы.

ализироваться на конкретной группе опухолей. Если в год в регионе заболевает 12-15 детей, практика для врача, да и для медсестер, не слишком обширная, соответственно, практический опыт тоже невелик. Лучше было бы сконцентрировать и специалистов, и оборудование в центрах федеральных округов. В Екатеринбурге на базе областной детской клинической больницы небольшой онкоцентр на 50 коек. Врачи оттуда съездили повысить квалификацию к нам в институт, побывали на полугодовой стажировке в Германии, Австрии и США. И теперь онкоцентр по качеству медицинской помощи не уступает федеральным учреждениям. Так что нужны более крупные клиники. Больные ведь все равно стремятся в федеральные учреждения – особенно из ближайших городов. К нам в институт приезжают для проведения высокодозной химиотерапии или операций, за исключе-

будем способны принимать еще больше. Так что пролечить 3 тыс. больных детей можно только в этих двух федеральных центрах. Но если больной приезжает к нам на консультацию и мы видим, что ему требуется достаточно простой режим химиотерапии, то мы рекомендуем коллегам из региона определенный протокол. Больной отправляется в областную больницу, а через два курса химиотерапии проводим контрольное обследование. Если видим, что в регионе не справляются, – ребенок остается лечиться у нас. А после четырех курсов химиотерапии мы уже решаем, операбелен ли случай. Мы знаем, какой объем работы может выполнить тот или иной специалист из региона и, исходя из этого, либо оставляем больного у себя, либо отправляем в местную клинику. Благодаря этому мы и находимся постоянно в курсе состояния пациента и справляемся с потоком больных.

Фонд семейного типа



джамиля АЛИЕВА

Председатель благотворительного фонда «Настенька»

mail@nastenka.ru

«История фонда тесно связана с моей судьбой. Мой сын был одним из пациентов НИИ онкологии и гематологии. Сюда я отправилась с деньгами, собранными родственниками, – ожидала, что здесь

за каждый укол нужно будет «благодарить» медсестер и врачей. К счастью, мои представления об этой клинике оказались неверными. Здесь мой сын провел несколько месяцев, а потом мы отправились в Голландию. Отличия были не в квалификации врачей, а в том, как обустроена жизнь пациентов и их родителей, - можно было неделями не выходить из больницы, все необходимое: и продукты, и кухня, и стиральная машина были доступны в самой клинике. Очень серьезно помогали волонтеры. Тем не менее могу вспомнить и случай, когда мой сын страшно мучился от болей, а голландский доктор не делал ему укол обезболивающего, пока не выяснил, кто будет его оплачивать. В НИИ в аналогичной ситуации все-таки сначала думали о страданиях ребенка и давали ему необходимое лекарство.

Когда я лежала в НИИ с сыном, мне запомнился старый разболтанный утюг,

которым мне приходилось тогда пользоваться. Казалось бы, мелочь, но именно стремление создать бытовые условия было одним из стимулов создания фонда. Сейчас наша главная цель – повышение качества мелицинской помощи онкобольным летям. Двенадцать лет мы помогаем и больнице, и семьям пациентов. За это время мы приобрели для НИИ два аппарата искусственного дыхания, аппарат гемодиализа, мобильный рентген-аппарат, и конечно, врачи обращаются к нам, когда срочно нужно лекарство для ребенка. Конечно, мы создаем и бытовые условия – прекрасный пример такой заботы я увидела как раз в голландской клинике. Поэтому покупаем в палаты и телевизоры, и холодильники, и более мелкие вещи. Семьи часто обращаются с просьбой оплатить проживание в Москве или купить билеты на самолет до столицы и обратно – из бюджета компенсируют только расходы на железнодорожный транспорт. Но мы понимаем, что везти на поезде больного ребенка из Сибири нельзя. Мы находимся в НИИ, недалеко от палат и кабинетов врачей, поэтому родители больных детей могут легко к нам обратиться, мы так и называем себя – «фонд семейного типа».

Что до слов о нечистых на руку благотворителях, здесь проблема скорее не в фондах, а в сборе средств через социальные сети. Мы стараемся поговорить с лечащим врачом ребенка, которому нужна помощь, досконально проверить выписки из истории болезни. Но бывали случаи, когда родители подделывали документы.

Многодетная мать предоставляла выписки, подтверждающие, что у одной из ее дочерей произошел рецидив и нужны деньги на повторную операцию. Несколько фондов даже отреагировали на ее просьбу, пока химиотерапевты детально не просмотрели ее документы. Видимо, она переписала чью-то историю болезни и в дозе назначенного лекарства ошиблась – добавила ноль. Специалисты поняли, что такая химиотерапия просто убила бы ребенка... Мы передали информацию об этой женщине полиции.

И все же фонды всегда имеют отчетность, как юридические лица. Мы не можем деньги, перечисленные на лечение конкретного больного, потратить на другие цели. Сейчас, к счастью, стало много фондов, помогающих больным детям, а вот организаций, в которые могли бы обратиться взрослые пациенты, почти нет. Это скорее связано с психологией, а не с тем, что во взрослой онкологии меньше проблем.

Некоторые зарубежные клиники воспринимают медицину сугубо как бизнес, в котором все средства хороши. Они практически навязывают свои услуги в соцсетях. Наши врачи тоже лечат детей из СНГ платно. Но не могу представить, чтобы НИИ детской онкологии и гематологии рассылал письма по благотворительным организациям с рекламой».

Материал подготовил Сергей Шевченко

■ НОВОСТИ -

Двойной удар по нейроэндокринным опухолям

Комбинация препаратов, применявшихся по отдельности для лечения других видов рака, останавливает рост нейроэндокринных опухолей (НЭО).

Центральный материал прошлого номера «Онкологии сегодня» был посвящен НЭО. Наши эксперты сошлись во мнении, что аналоги соматостатина – препараты первого выбора при лечении практически любых НЭО. Аналоги соматостатина купируют гормональные симптомы болезни, кроме того, они способны подавлять пролиферативную активность клеток опухоли. Согласно исследованию PROMID, стабилизация заболевания наступает примерно у 67 % пациентов, принимающих такие препараты.

Уже после выхода этого материала появиась новость оо эффективной терапии тех НЭО, рост которых не останавливают даже высокие дозы аналогов соматостатина. У 97 % пациентов с такими НЭО комбинация препаратов капецитабин и темозоломид (САРТЕМ) останавливает прогрессию опухоли или даже вызывает ее уменьшение. Об этом доктор Роберт Файн (Robert Fine) из Колумбийского университета в Нью-Йорке рассказал на пресс-конференции, проходившей в преддверии Симпозиума по раку органов желудочно-кишечного тракта (GICS-2014). По мнению других специалистов, такие результаты лечения резистентных к химиотерапии опухолей впечатляют, несмотря на то что исследование было нерандомизированным и в нем участвовали всего 28 больных. В исследуемую группу вошли пациенты с разными

локализациями опухолей (в том числе в поджелудочной железе и гипофизе): у 43 % из них было зафиксировано сокращение объема опухоли, а у 54 % – ее стабилизация. По словам доктора Р. Файна, эффективность САРТЕМ выше, чем других видов терапии НЭО. В исследуемой группе медиана выживаемости без прогрессии опухоли составила 22 мес, в одном случае ответ на лечение длится уже 8 лет. А у 2 пациентов с последней стадией НЭО была зафиксирована полная ремиссия, которая длится уже 4 года. Токсичность этой комбинации препаратов невелика в сравнении с другими видами химиотерапии. Самым частым побочным эффектом в исследуемой группе была лимфопения.

Капецитабин и темозоломид обычно используются по отдельности. Первый применяется при широком спектре опухолей, включая рак молочной железы и прямой кишки. В организме больного он превращается в 5-фторурацил, замедляющий рост опухоли. Темозоломид применяют при опухолях головного мозга и злокачественной меланоме. Его цитотоксический эффект усиливается за счет капецитабина. Предложенный Р. Файном цикл лечения длился 28 дней, первые 2 нед пациенты ежедневно получали капецитабин (1500 мг/м²), а с 10-го по 14-й день – ежедневно темозоломид (150–200 мг).

Помимо II фазы испытаний САРТЕМ, результаты которой опубликовал доктор Р. Файн, действие этой комбинации препаратов сейчас исследуют в рандомизированной группе больных НЭО поджелудочной железы.

Скрининг в Санкт-Петербурге: онкологическая настороженность

Ситуация со здоровьем населения в нашей стране не очень позитивная. Каждый день только в Санкт-Петербурге около полусотни человек умирает по онкологическим причинам – уровень заболеваемости злокачественными опухолями здесь один из самых высоких в стране. По некоторым оценкам, только у 3 человек из 100 могут обнаружить онкологическое заболевание во время профилактического осмотра, поэтому необходима разработка и разумное внедрение продуманной скрининговой онкологической системы. Мнения нескольких руководителей системы здравоохранения составили общую картину положения дел в регионе.

«Я бы увеличил налоги для работодателей, не практикующих диспансерное обследование своих работников»



Павел Сергеевич БОРИСОВ

Врач-онколог, заведующий поликлиническим отделением Городского клинического онкодиспансера, действительный член Европейской ассоциации урологов

policlinica@gkod.spb.ru

- С 2013 г. система онкологического скрининга должна внедряться на всей территории России. По Вашему мнению, начала ли она работать в Санкт-Петербурге? Как это отражается непосредственно на Вашей работе?
- Суть скрининга в обследовании здорового населения, и в Санкт-Петербурге такие обследования проводятся уже очень долгое время – и в прошлом году, и 10 лет назад, и 20. Дело в том, что население остро нуждается в ранней диагностике, потому что, например, при раке молочной железы реально выявить опухоль на ранней стадии и провести излечивающее и минимально травмирующее лечение. У нас в Петербурге так называемый маммоскрининг работает уже как минимум 3 года. Снимки с аппаратов маммографии отправляются к нам в аналитический центр, где формируется база данных пациентов из поликлиник которые с нами сотрудничают. Опытные специалисты их просматривают, и при подозрении на рак пациенты приглашаются в наш центр. Эта процедура отработана и успешно функционирует.

Не менее важна профилактика опухолей кожи. Мы уже третий год участвуем во Всемирном дне диагностики меланомы. Меланома – заболевание, процесс появления которого непонятен, но известно, что при выявлении его на ранних стадиях и проведении несложных операций очень вероятно полное выздоровление. При обратном сценарии, когда опухолевые клетки выходят за границы локуса, даже при применении самых современных методов привести к излечению мы уже не можем.

- День диагностики меланомы проводится с участием дерматологов города, участковых районных онкологов и нашего диспансера с целью выявления всех образований кожи для своевременного лечения. За 3 года мы уменьшили число случаев выявления IV стадии на 20 %.
- В Санкт-Петербурге существует отработанная система оповещения населения, с помощью которой вы доносите информацию до потенциальных пациентов?
- Законодательство Российской Федерации предусматривает характер информирования населения. Новый приказ № 915 вышел в декабре прошлого года. В предыдущем, № 944м, написано, что при подозрении на рак на приеме у врача человек направляется к районному онкологу. Тот смотрит, и если возникает ситуация, с которой он не может справиться, или для диагностики ему не хватает оборудования, то он направляет пациента в специализированное учреждение, в Петербурге это в настоящий момент Городской клинический онкологический диспансер и Санкт-Петербургский клинический онкологический центр в поселке Песочный. Дальше проводится специфическая диагностика, и, соответственно, при выявлении проводится лечение чем раньше, тем лучше. Это касается в первую очередь рака предстательной железы, опухолей кожи, в частности меланомы, и рака молочной железы.
- А онкологические клиники региона готовы к потоку пациентов, который, вероятно, увеличится, если система скрининга начнет эффективнее работать? Если будет проводиться скрининг других видов рака?
- Скрининг других видов рака может проводиться тогда, когда рак можно выявить. В принципе можно сделать систему эффективного онкологического скрининга по раку желудка, раку кишечника, что тоже реально. Поток пациентов увеличится, да. Но ведь увеличится поток тех пациентов, которым, проведя однократную процедуру, можно обеспечить излечение. Сейчас такие пациенты выявляются в меньшем количестве из-за того, что скрининги существуют в зачаточных состояниях и далеко не по всем локализациям. Мы выявляем опухоли на более поздних стадиях, при распространенных процессах, когда применяется несколько разных

методов лечения - и хирургическое вмешательство, и лучевая терапия, и химиотерапия, и все это одновременно, т.е., грубо говоря, на пациента расходуется время, которое можно потратить на десятерых пациентов с ранней стадией заболевания. В данном случае даже если поток станет интенсивнее, то эффективность работы значительно возрастет и, самое главное, удовлетворенность окажется больше. Если опухоли будут выявляться на ранней стадии, многие из обследований придется использовать реже, нежели сейчас. Этот вопрос спорный, но, в частности, мы подсчитали, что полное лечение одного пациента с ранней (до IIA) стадией меланомы, включая проведение диагностики, операций и т.д., на средства обязательного медицинского страхования, по самым нескромным подсчетам, обойдется в 15 тыс. руб., в то время как при распространении заболевания только на первичный этап лечения уйдет порядка 100 тыс. руб.

- Готов ли регион к возможно возрастающей хирургической активности вследствие более эффективного проведения скрининговых обследований?
- Не готов ответить за весь регион, но мы в диспансере можем развернуть большие мощности, возможности для этого есть. Эти моменты могут облегчить ситуацию, в частности уже упомянутое сокращение затрат на оборудование, медикаменты.

По нашим самым оптимистичным подсчетам, I–II стадия заболевания составляет 52 %. Соответственно, остальное – III–IV стадия. А значит, люди очень поздно обращаются к врачу. У нас в стране очень сильно страдает информированность пациентов, работодателей – это большая общая проблема, а не только проблема медицины. Вот, например, когда мы смотрели систему скрининга в Финляндии, прозвучал вопрос «Сколько денег расходуется на информирование людей в год?». Если не ошибаюсь, в ответ назвали цифру порядка 140 тыс. евро. Это

только в Хельсинки, на 5 млн населения. Деньги выделяются именно на то, чтобы привлечь население пройти диагностические процедуры. Плюс у них есть обязательные скрининговые исследования, высылается конверт с датой, временем, местом, и люди обязаны прийти. В случае неявки применяются штрафные санкции. Скандинавы за последние 20 лет снизили смертность от кардиологических заболеваний на 70 %, и сейчас они работают в том же ключе над проблемами онкологии, применяя для последних скрининговые методики.

- Каков Ваш прогноз развития скрининговых
- В нашей клинике перспективы очень хорошие – скрининг у нас есть, и он развивается. Сам по себе скрининг все-таки очень зависит от воли не только медицинских работников, но еще и от людей и их понимания важности вопроса, а это гражданская ответственность. Если обследование и диспансерное наблюдение будут обязательны и не номинальны, это может повысить выявление ранних стадий онкологических заболеваний, что приведет к большему числу излечений от такого серьезного недуга. Я бы увеличил налоги для работодателей, не практикующих диспансерное обследование своих работников, чтобы все были заинтересованы в его прохождении. Это не будет воспринято с удовольствием, но может реально повысить эффективность диспансеризации. Работодатель заинтересован в выявлении онкологических заболеваний на ранних стадиях, когда возможно полное излечение и быстрейшее выздоровление. В таком случае работодателю не надо задумываться о поиске новой рабочей силы и ее обучении (как это случается при выявлении поздних стадий заболевания). Это в интересах всех - здорового населения у нас не так много, а онкология занимает второе место по заболеваемости и смертности, поэтому в данной ситуации это абсолютно оправданно.

«По мановению волшебной палочки все не встанет на свои места»



Сергей Ярославович ИВАНУСА

Д.м.н., проф., начальник кафедры общей хирургии, главный онколог Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова ivanusa@yandex.ru

С.Я.: Мы – не ключевое звено оказания онкологической помощи в регионе, ВМА является федеральным лечебным учреждением, которое имеет свою онкологическую службу. Тем не менее мы следим



Иван Анатольевич СОЛОВЬЕВ

Д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры военно-морской и госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

ivsolov@yandex.ru

за руководящими документами Минздрава. Но сейчас жестких директив по тотальному онкологическому скринингу нет.

Окончание на стр. 13

Скрининг в Санкт-Петербурге: онкологическая настороженность

◀ Окончание, начало на стр. 12

И.А.: Не только руководящих директив, но и скрининговых программ как таковых, охватывающих все население России, нет. Есть только рекомендации, отдельные печатные работы, различные публикации, а также большое желание многих специалистов их создать, не важно, о гражданской медицине идет речь или о военной. Скринингом должны заниматься не онкологи, а специалисты поликлиник как первичное звено оказания медицинской помощи.

– В последнее время как-то сказалось на вашей работе внедрение скрининговых методик в регионе?

С.Я.: По моему мнению, система скрининга пока еще выглядит декларативной, потому что онкологи на местах скорее захлебываются от рутинной работы, учета, большого потока пациентов, которые уже имеют определенные онкологические заболевания и являются объектами для диспансерного наблюдения и лечения в онкологических учреждениях. Что касается скрининговых обследований, то в определенной степени это входит в систему диспансеризации и медицинских осмотров. Наверное, мы можем говорить о формировании системы скрининга в маммологии, потому что внимание к заболеваниям молочной железы в Санкт-Петербурге сформировано на высоком уровне. В ВМА все сотрудницы и прикрепленный контингент проходят обследование, маммографию, ультразвуковое исследование и при необходимости другие, более сложные, в том числе инвазивные, исследования. По другим нозологическим формам обстановка менее благоприятная.

Онкологический скрининг должен быть частью системы общей диспансеризации населения, которая желаема, и обязаноость населения регулярно посещать медицинские кабинеты необходимо возрождать хотя бы в том объеме, как было при советской власти.

Положа руку на сердце, можно сказать, что эта система все еще разрушена и не работает, в том числе не работает и онкологический скрининг.

– Насколько готовы к приему пациентов клиники? Каково, по вашему мнению, положение в нашем регионе с оборудованием и специалистами?

С.Я.: За последнее время введен в эксплуатацию новый городской

– С начала года поток пациентов, выявленных на ранних стадиях, увеличился?

С.Я.: Ранних стадий на сегодня очень мало, и это говорит о том, что система еще не работает. Но она и теоретически не может работать – по мановению волшебной палочки все не встанет на свои места. Во-первых, система должна соответственно финансироваться, во-вторых, нужно, чтобы специалисты, которые будут сидеть на этом

не при первых тревожных признаках, а уже при запущенных формах заболева-

И.А.: Пришли ли к нам люди с разными формами? Да, но только единицы. Народ у нас своеобразный – слишком терпеливый, тянут до последнего, прежде чем обратиться к врачу. Вторая сторона медали: скрининг должен быть включен в систему диспансеризации и в идеале должен быть обязателен для всех, как перепись населения или выборы, как некий гражданский долг – поддерживать свое здоровье. Например, если человек не прошел обследование в 50 лет, а в 51 у него выявлена запущенная форма рака – государство не будет лечить такого больного бесплатно, так как он не выполнил свои обязательства как гражда-

 Каковы ваши прогнозы развития онкологического скрининга в Санкт-Петербурге?

С.Я.: Вероятно, развитие возможно и перспективно при доброй воле не только руководителей системы здравоохранения, но и руководителей этой страны. Ведь необходимо надлежащее финансирование – просто на голом энтузиазме ничего не сделать. Современный онкологический скрининг – это технологичный и финансово затратный процесс: реактивы, аппаратура и специалисты. Говорить о перспективах можно только с этих позиций.

Очевидно, что решать проблему с онкологической обстановкой надо, и с помощью грамотно разработанной системы скрининга это можно сделать. Осталось разработать ее, обосновать, обучить специалистов, внедрить, оповестить население и постоянно расширять охват скрининговыми обследованиями. Удачи нам всем в этом нелегком деле.

Материал подготовила **Екатерина Асиновская**



Внимание к заболеваниям молочной железы в Санкт-Петербурге сформировано на высоком уровне. В ВМА все сотрудницы и прикрепленный контингент проходят обследование, маммографию, ультразвуковое исследование и при необходимости другие, более сложные, в том числе инвазивные, исследования. По другим нозологическим формам обстановка менее благоприятная.

онкологический центр в поселке Песочный, происходит реконструкция Федерального научного центра радиологии и хирургических технологий. На самом деле онкологических коек в городе всегда не хватало,но то, что сейчас обстановка улучшается, – это факт.

В течение уже нескольких лет, а может и десятков лет, ведутся дискуссии о месте лечения онкологического больного. Существуют специализированные онкологические службы: городские и федеральные, где выполняется полный комплекс обследования и комбинированного лечения онкологического больного. С другой стороны, только онкологические учреждения с гигантским потоком пациентов не справятся, поэтому если включить в эту систему онкологические отделения таких учреждений, как ВМА, медицинский университет им. Павлова, академия им. Мечникова и др., то оказание этой помощи было бы более эффективным. Несомненно, качество оказания такой помощи должно подвергаться тщательному анализу.

скрининге, приобрели определенный опыт и были возможности для охвата – оборудование... Например, в Японии в систему скрининга включены фиброгастроскопия и фиброколоноскопия, но у нас об этом можно только мечтать.

 Какие могут встретиться затруднения на пути успешного внедрения системы онкологического скрининга?

И.А.: От каждого человека требуется понимание, что это важно и это обследование нужно пройти. В той же Японии, пока человек не прошел определенные обследования, на работу ему просто не устроиться. Людей нужно просто заставлять – как прохождение технического осмотра для автомобилей.

С.Я.: Даже в нашем очень интеллигентном городе с достаточно высоким уровнем образованности населения встречаются вопиющие случаи «медицинского мракобесия». Люди грамотные, с высшим образованием просто отгоняют от себя мысль о том, что может произойти. И обращаются к врачу

■ СОБЫТИЯ

Конкурс лучших журналистских работ по онкологии «ЗдравоПисание»

Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан, Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России» при поддержке Союза журналистов России объявляют конкурс для средств массовой информации (СМИ), посвященный VIII Съезду онкологов и радиологов стран СНГ, который будет проходить в Казани с 16 по 18 сентября 2014 г.

Конкурс проводится с целью популяризации онкологической тематики в специализированных и неспециализированных изданиях (СМИ), а также повышения информированности и образованности среди насе-

ления, врачей-онкологов, в том числе повышения статуса профессии онколога.

Победители конкурса будут определены в 4 номинациях:

«Здоровый интерес» – лучшая медицинская научно-публицистическая статья, отчет с научного мероприятия, рецензия, очерк, заметка, обозрение, альманах и т.д.);

«Острый вопрос» – лучшее интервью на организационно-социальную тему;

«В поисках истины» – лучший «круглый стол» с клиническим разбором в онкологической практике;

«Оригинальный метод» – специальный приз жюри (статьи любого жанра, отмеченные жюри за оригинальность изложения, нестандартность выбранной темы и т.д.).

Призовой фонд конкурса составляет 300 000 руб.

На конкурс принимаются материалы любого жанра, опубликованные в российских и региональных печатных СМИ и/ или на интернет-ресурсах, освещающие работу онкологической службы, деятельность онкологов, историю развития онкологии, вклад в медицинскую, научную и социальную жизнь страны и отдельных регионов.



www.kazan2014.com

К участию в конкурсе приглашаются журналисты, а также врачи, биологи, ученые, студенты и аспиранты, интересующиеся медицинской наукой и клинической практикой.

Подробную информацию о проведении конкурса можно получить на официальном сайте VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ: www.kazan2014.com.

Молекулярная онкология: штрихи к портрету

Об особенностях опухолевого роста, о новых перспективных направлениях в молекулярной онкологии и о поиске универсальных подходов κ лечению рака мы беседуем c руководителем отдела опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Евгением Наумовичем Имянитовым.



Евгений Наумович ИМЯНИТОВ

Д.м.н., руководитель отдела опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург), зав. кафедрой медицинской генетики Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета, проф. кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

evgeny@imyanitov.spb.ru

- Расскажите, пожалуйста, как многочисленные работы по онкологии определили развитие молекулярной составляющей в этой науке?
- Моя задача сегодня рассказать не только об общеизвестных фактах про раковую клетку, а о новостях, о штрихах к портрету, а не о портрете как таковом.

В 2000 г. появилась знаменитая работа Р. Вайнберга и Д. Ханахана (R. Weinberg, D. Hanahan) об основных признаках опухолевого роста. Они общеизвестны: нормальная клетка делится только при получении сигнала извне, опухолевая клетка имеет встроенную программу деления. Нормальная клетка реагирует на супрессорное влияние, а опухолевая клетка и в этом случае продолжает делиться. Нормальная клетка может пережить только 80-90 делений. Опухолевая клетка может делиться бесконечно, именно поэтому в лабораториях существуют культуры только опухолевых клеток, нормальные клетки нельзя поддерживать так долго. Нормальная клетка реагирует на сигналы апоптоза, опухолевая клетка – нет, и т.д. Разумеется, это не догма, это скорее общая нить, и неудивительно, что Р. Вайнберг и Д. Ханахан в 2011 г., спустя 11 лет после исходной публикации, представили опухолевого роста. Новые признаки не были столь очевидными ранее.

- В чем они заключаются?
- Существует гипотеза Отто Варбурга (Otto Warburg), знаменитого немецкого биохимика, который изучал процессы клеточного дыхания. При участии кислорода происходит длительный распад глюкозы, но в результате образуется много энергии. Если клетку лишить доступа кислорода, то глюкоза разлагается очень быстро, но неэффективно, получается мало аденозинтрифосфата, мало энергии. О. Варбург обратил внимание на удивительную особенность опухолевых клеток даже в присутствии

достаточного количества кислорода они разлагают глюкозу по неэффективному пути (аэробный гликолиз). По-видимому, бурно делящиеся опухолевые клетки нуждаются в гликолизе, чтобы быстро получать необходимую им энергию. Некоторые молекулярные биологи и биохимики считают, что именно это метаболическое отличие между опухолевыми и нормальными клетками является универсальным. Феномен поглощения глюкозы опухолевыми клетками, открытый О. Варбургом, лег в основу метода позитронно-эмиссионной томографии.

В 1950-х годах было показано: в опухолях pH немного ниже, чем в нормальных клетках. Если создать препарат, который активируется в узком диапазоне pH, мы получим универсальное средство против рака.

- Что Вы думаете о влиянии воспалительного процесса на опухолевый рост?

представление о взаимоотношениях иммунитета и опухоли. Сто лет назад, когда появилась клиническая микробиология, опухоль рассматривали если не как инфекционное заболевание, то по крайней мере в качестве чужеродного агента. Почему защитные силы организма не справляются с опухолевым процессом? Целое поколение ученых потратило огромные ресурсы, чтобы попытаться сравнить иммунитет онкологических больных и здоровых людей. Объективный взгляд на эти исследования позволил заключить, что никаких различий между усредненным онкологическим пациентом и здоровым человеком нет, у них одинаков системный иммунный статус, свидетельствующий об отсутствии системных нарушений. Исключение - опухоли соединительной ткани (саркома Капоши и т.д.), характерные для больных с иммунодефицитом.

- Как в исследования иммунитета вписывается концепция ангиогенеза и иммуносупрессии?
- Хорошо известно, что помимо клеточной пролиферации для формирования клинически видимого очага опухоли необходима активная секреция факторов

опухолевые клетки в таких благоприятных условиях могут образовать меланому.

- Расскажите, пожалуйста, о новых методах в молекулярной онкологии.
- Практически весь прогресс науки это прогресс методов. Мы переживаем очень интересный момент: впервые после 1983 г., когда была изобретена полимеразная цепная реакция, появилась принципиально новая технология, которая меняет правила игры, - массивное параллельное секвенирование, или секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS). Технология NGS принципиально увеличивает эффективность чтения последовательности ДНК. Геном человека, состоящий из 3 млрд пар оснований, можно прочитать, разбив его на короткие случайные фрагменты примерно в 150 пар оснований. Один и тот же нуклеотид попадает примерно в 100 фрагментов, т.е. обеспечивается так называемое многократное покрытие. Далее происходит биоинформатическая обработка, в результате которой компьютер собирает единое целое, соответствующее исходной последовательности ДНК. Как можно применять NGS на практике? Стали появляться мультигенные тесты, так как подобный аппарат способен анализировать несколько генов в десятках опухолей одновременно (например, для рака толстой кишки – KRAS, NRAS, BRAF). Другая особенность: так как одна и та же последовательность может прочитываться 100 и 1000 раз, то именно этот метод может выявлять единичные мутации в окружении избытка нормальной ДНК. Это потенциально перспективный тест для мониторинга остаточных опухолевых клеток в случае излеченного заболевания или для ранней диагностики. Ведь каждая опухолевая клетка имеет мутации, и если мы в качестве материала берем бесклеточную фракцию крови, там есть остаточная ДНК и эта фракция обогащена именно раковой ДНК. В таком случае именно NGS, которое не привязано к конкретному гену, конкретной мутации, может давать очень информативные результаты. В среднем каждая опухоль имеет 30–60 мутаций, которые нарушают структуру белка. Эти цифры очень сильно различаются: в мутаген-индуцированных опухолях, таких как меланомы, рак легких, количество мутаций на порядок больше; в раках молодого и детского возраста или гематологических раках количество мутаций на порядок меньше. Только часть мутаций вызывает злокачественный рост, большинство – так называемые «пассажиры», или фоновые мутации. Очень мало мутаций, которые активируют гены (ферменты), по сравнению с инактивирующими. Получается, мишеней и, соответственно, подходов для терапии мало. Много энергии было потрачено, чтобы найти новые активирующие мутации, новые молекулярные мишени. Сейчас этот путь близится к концу, так как скоро будут известны все мутации, появятся препараты, направленные на излечение последствий этих мутаций. Но нужны другие, более универсальные подходы, и я думаю, что онкология будет идти в этом направлении.

Когда мы говорим об отдельных молекулах, мы можем также подразумевать

Окончание на стр. 15



Помимо клеточной пролиферации, для формирования клинически видимого очага опухоли необходима активная секреция факторов ангиогенеза трансформированными клетками. Но, по-видимому, для формирования опухолевой массы опухолевая клетка также должна активно продуцировать локальные иммуносупрессоры.

- Еще древние греки обратили внимание, что воспаление часто способствует злокачественному росту. Немецкий патолог Рудольф Вирхов предложил теорию - хроническое воспаление и есть причина опухолевого роста. С точки зрения ученого, воспаление представляет собой выброс различных ростовых факторов, которые в гематологии принято называть цитокинами. Макрофаги, находясь в зоне воспаления, выделяют эпидермальный фактор роста (ЭФР), который функционирует преимущественно в эпителиальных тканях. Вот вам и провокация опухолевого роста в большинстве опухолей эпителиального происхождения есть рецепторы ЭФР. Если в результате воспаления появляются макрофаги, которые локально выделяют ЭФР, они оказывают провоцирующее действие на опухолевые клетки. В прошлом десятилетии появился препарат гефитиниб, который за несколько часов может давать моментальное симптоматическое улучшение при лечении больных раком легкого с мутацией рецептора ЭФР, в то время как на рентгенограммах опухоль не уменьшается с такой скоростью. Одна из возможных причин – прекращение выработки воспалительных цитокинов под воздействием препарата и, следовательно, снижение локального воспаления.
- Каковы различия между здоровым человеком и раковым больным с точки зрения иммунологии?
- Самое важное и единственное,
 что за последние несколько лет получило
 реальное практическое продолжение, -

ангиогенеза, обеспечивающих рост сосудов, питающих опухоль. Но, повидимому, есть другое свойство, тоже абсолютно универсальное: для формирования опухолевой массы опухолевая клетка должна активно продуцировать локальные иммуносупрессоры. Опухолевые клетки, которые в результате секреции смогли образовать опухоль, практически всегда формируют локальную иммуносупрессию. У этой концепции много аргументов «за». Прежде всего, практически все новообразования обладают иммуногенностью - обычная опухоль содержит 30-60 мутаций, которые изменяют структуру белков, почти каждая опухоль имеет свои уникальные антигены.

Сейчас масса независимых исследований показывает, что отдельные опухолевые клетки сохраняются у прооперированных оольных на протяжении десятков лет. Например, 30 % пациенток, прооперированных по поводу рака молочной железы, спустя десятки лет после операции имеют циркулирующие раковые клетки, которые не образуют видимого опухолевого очага. Есть и другие доказательства. Описано более 30 случаев пересадки органов от доноров, которые ранее были прооперированы по поводу меланомы. У реципиентов возникала меланома. Генетики всегда со 100 % вероятностью могут определить, чья это меланома - донора или реципиента. Так вот, она всегда была донорской. Трансформированные меланобласты продолжали циркулировать и обнаруживались в разных органах. Так как при пересадке органа реципиенту проводят иммуносупрессию, единичные

Молекулярная онкология: штрихи к портрету

◀ Окончание, начало на стр. 14

сигнальные каскады, в которых они участвуют. Например, один из самых известных каскадов - киназный пролиферативный каскад. Абсолютно не важно, где произошла мутация - в рецепторе, гене RAS или гене RAF: конечный результат этого события один и тот же – активация киназы МЕК. МЕК является ключевым ферментом: если она активируется за счет мутации в «вышестоящем» гене и если назначается ингибитор МЕК, то клинический эффект есть (например, в клиническом испытании препарата на больных меланомой с мутацией NRAS). Это интуитивно понятный подход, основанный на наших знаниях о передаче сигналов.

- Какие еще особенности опухолевого роста можно назвать универсальными или почти универсальными?
- Почти все опухоли характеризуются геномной нестабильностью и иммуносупрессией. Исторически сложилось, что исследования мутаций р53 – один из самых первых подходов к поиску универсальных средств против рака. Более чем у половины опухолей функция белка р53 инактивирована. Инактивация р53 обратимая, потому что р53 не исчезает – происходит точковая мутация, которая меняет конформацию этого белка. Один из перспективных подходов – подбор лекарства, которое восстановит конформацию белка р53. Другой подход основан на том, что р53 является защитником клеток организма от аденовирусов. Так как в опухоли р53 нет, она может оказаться чувствительной к генноинженерным штаммам аденовируса. В середине 2000-х годов были популярны разработки генно-модифицированных вирусов, которые предназначались для того, чтобы избирательно поражать опухолевые клетки. Я не знаю, чем завершились эти исследования. Это была очень популярная программа (в частности, речь идет о препарате Оникс), но сейчас нет никаких новостей, хотя ранние клинические испытания были вполне многообещающими.
- Как была обнаружена геномная нестабильность опухоли?
- Геномная нестабильность это свойство опухоли, которое очень хорошо известно онкологам, и известно оно благодаря ошибке. В 1940-50-х годах, когда стали разрабатывать новые подходы к терапии, появились цитостатические препараты. Был получен целый ряд препаратов, воздеиствующих только на деляшиеся клетки. Где же терапевтическая основа? Оказалось, причиной является не столько ускоренное деление клеток, сколько то, что почти все разновидности опухолей имеют дефекты в репарации ДНК, т.е. обладают геномной нестабильностью. Все цитостатические препараты – это ДНК-повреждающие агенты, все они являются прямыми или косвенными мутагенами. Нормальная клетка может справиться с переносимыми дозами этих препаратов, а опухолевая клетка, обладающая дефектом в репарации ДНК, может проявлять избирательную чувствительность к некоторым видам мутагенов с ДНК-повреждающими свойствами. Самый яркий пример – избирательное поражение BRCA-ассоциированных

опухолей (наследственный рак) цисплатином. Кроме того, появились PARP-ингибиторы – таргетные препараты, которые направленно инактивируют один из ферментов репарации ДНК. Нормальные клетки могут переносить устранение одного фермента репарации, потому что в них этих ферментов более 400, а опухолевые клетки, у которых уже присутствует дефект репарации ДНК, потерю еще одного фермента репарации ДНК перенести не могут.

- Как явление геномной нестабильности опухоли используется на практике?
- Есть удивительные по своей остроумности подходы. Опухолевая клетка живет, хотя кариотип опухоли нарушен, есть масса дефектов, возникших случайно именно вследствие геномной нестабильности, и эти дефекты никакого отношения не имеют к патогенезу опухоли.

имеет нарушенный кариотип – 45, 47 хромосом, делеции или дупликации части хромосомы, что тоже является анеуплоидией. Это универсальное качество опухолевого роста. Иммунная система способна распознавать анеуплоидию клетки, так как в многоклеточных организмах есть система защиты - клетка сама распознает анеуплоидию, выбрасывает на поверхность сигнальные белки, чтобы быть уничтоженной иммунитетом. Экспериментальные подходы в этом случае дают возможность создать нормальные клетки, которые являются анеуплоидными, т.е. искусственно создать анеуплоидию. И далее в ход идут технологии нового поколения. Оказывается, против анеуплоидии можно подбирать специальные препараты. Сейчас практически во всех фармацевтических фирмах есть библиотеки химических препаратов. Современные методы позволяют взять культуры клеток

изучая свойства опухоли, обнаружили, что опухолевые клетки почему-то из всех аминокислот, находящихся в межклеточной жидкости, избирательно поглощают триптофан. Именно фермент IDO конвертирует триптофан в локальный иммуносупрессор. Назначение иматиниба сопровождается инфильтрацией опухоли лимфоцитами, потому что прекращается выработка локального иммуносупрессора, и лимфоциты начинают распознавать опухоль, хотя до этого иммунные реакции были подавлены. Более того, если при помощи лабораторных методов удалить эти лимфоциты, эффекта иматиниба не будет. Получается, иммунный компонент необходим для лечебного действия препарата. Если вы возьмете специфическую молекулу, которая является ингибитором IDO, то выяснится, что это тоже обеспечивает противоопухолевый эффект. Более того, если вы возьмете иматиниб-резистентные мутации КІТ, то иматиниб не будет воздействовать на активность фермента, который продуцирует из триптофана локальный иммуносупрессор. Вот универсальный подход там, где его не ждали.

- Евгений Наумович, расскажите немного подробнее о роли супрессорных лимфоцитов.
- Сейчас иммунологи считают, что кроме Т- и В-лимфоцитов существует гораздо больше видов иммунных клеток, в том числе супрессорные лимфоциты, которые осуществляют негативную регуляцию иммунного ответа. У них очень важная функция – предотвращение аутоиммунных и аллергических реакций. Самое главное, эти популяции лимфоцитов поддаются избирательному удалению, потому они экспрессируют специфические поверхностные антигены. Появился новый класс препаратов, который дает феноменальный результат не столько по частоте ответа, сколько по его длительности. Есть клинические испытания антител к молекуле PD1, которая ассоциирована с супрессорными лимфоцитами. Этот препарат действует не только при меланоме, но и при плоскоклеточном раке легкого. Получены очень длительные полные ответы, позволяющие сказать, что это излечение или хотя бы очень продолжительная ремиссия.
- Какие еще новые методы Вы можете назвать?
- Чаще всего возникают опухоли тех органов, без которых можно жить, это рак молочной железы и рак простаты. Один из подходов в лечении этих новообразований тканеспецифическая терапия. Например, в клетках молочной железы (как нормальных, так и трансформированных) содержится белок альфалактальбумин, а в других тканях этого белка нет. Значит, нужна разработка экспериментальной вакцины, элиминирующей только те клетки, которые содержат альфа-лактальбумин.

И в заключение я хотел бы вернуться к тому, с чего я начал, – мы говорили о новостях, о штрихах к портрету, а не о портрете как таковом.

Беседовала Ольга Симановская



Технология секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) принципиально увеличивает эффективность чтения последовательности ДНК. С помощью NGS можно анализировать несколько генов в десятках опухолей одновременно (например, для рака толстой кишки – KRAS, NRAS, BRAF). Это потенциально перспективный тест для мониторинга остаточных опухолевых клеток в случае излеченного заболевания или для ранней диагностики.

В частности, случайным образом практически все опухоли имеют делеции в значимых генах. Почему же опухолевая клетка продолжает жить, несмотря на то что часть генетического аппарата просто инактивирована? Практически все ферменты представлены 2 или 3 копиями. Из практики таргетной терапии хорошо известно - если инактивируется HER-2, то лечебный эффект очень короткий, потому что компенсаторно активируется HER-1. Мутации KRAS и NRAS имеют такое же значение. Все в клетке имеет несколько уровней защиты, поэтому любая биохимическая реакция дублируется. И вот тут возможен абсолютно потрясающий терапевтический подход, и логика его такая: да, мы знаем, что в опухолевой клетке инактивированы гены. Да, мы знаем, что опухолевая клетка продолжает жить за счет функционирования генов-дублеров. Пример – ген энолазы 1 (ENO1). Глиобластома возникает вследствие инактивации супрессорного гена, а соседний ген ENO1 часто инактивирован просто случайно, это «пассажирская» мутация. Почему живет опухолевая клетка? Потому что параллельный фермент – энолаза 2 (ENO2) - оказывает компенсаторное воздействие, клетка сохраняет жизнеспособность. Если применить ингибитор ENO2, то нормальной клетке ничего не будет, потому что там есть фермент ENO1, а вот в опухолевой клетке, где случайным образом уже отсутствует ENO1, угнетение второго фермента оказывается абсолютно губительным.

- Есть ли подходы к лечению опухолей с использованием их свойства анеуплоидии?
- Нормальная клетка содержит 46 хромосом, опухолевая клетка всегда

и протестировать на них до миллиона различных соединений. Это слепой поиск, но он оказывается очень информативным. Это и есть универсальное лекарство против рака – препарат, который избирательно уничтожает анеуплоидные клетки.

- Какова роль иммуномодуляторов?
- Как уже говорилось выше, опухоль потенциально является иммуногенной, и существует целый ряд аргументов, которые свидетельствуют о локальной иммуносупрессии. «Стандартные» средства паллиативной терапии никогда не приводят к излечению. При лечении высокими дозами интерлейкина каждый 10-й пациент с диссеминированной меланомой достиг результата надолго, если не пожизненно. И именно это направление иммунотерапия станет самым популярным в последующие 10–15 лет.

Зачастую мы дезориентированы в самых действия иматиниба реализуется за счет угнетения активированных онкогенов BCR/ABL, KIT, PDGFR-A, он применяется для лечения хронического миелолейкоза, гастроинтестинальных стромальных опухолей и др. Механизм известен - остановка пролиферативного сигнала. В опухоли киназа КІТ или другой рецептор активированы за счет мутации, идет беспрерывный сигнал деления. Иматиниб останавливает деление клетки, останавливает пролиферативный каскад. Уливительно, но это не елинственный механизм действия! KIT не только запускает пролиферацию клетки, он также стимулирует функцию белка, который называется индоламиндиоксигеназой (IDO). В 1960-х годах биохимики,

История борьбы с раком: от теории Галена до препарирования генов

Опухоли сопровождали человека на протяжении всей его истории, однако онкология как самостоятельный раздел медицины достаточно молода. Бурное развитие этой специальности началось лишь в начале прошлого века – когда вместе с ростом продолжительности жизни значимо увеличилась и заболеваемость злокачественными опухолями. Чего же достигла онкология за этот относительно небольшой по историческим меркам отрезок времени? Что ждет ее в ближайшем будущем и ожидаема ли полная и безоговорочная победа над раком?



Николай Владимирович ЖУКОВ

К.м.н., руководитель отделения лекарственного лечения опухолей ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России zhukov.nikolay@rambler.ru

Погоня со скальпелем

- Сегодня очевидно, что злокачественные опухоли возникают за счет изменений в генетическом аппарате клетки, являясь «расплатой» за изменчивость генома, за возможность эволюционировать, и эта болезнь была спутником человечества на протяжении всей его истории. Однако до начала XX века опухоли были достаточно редки и не представляли интереса для исследователей, занятых изучением более насущных медицинских проблем: борьбы с инфекционными заболеваниями, последствиями военных и бытовых травм, острой хирургической патологией. Да и инструментов, позволяющих понять суть развития и прогрессии злокачественных опухолей, в руках у исследователей не было. Они наблюдали за опухолями, описывали их «поведение», клинику болезни, строили догадки – но мало что могли сделать для понимания процесса и поиска решения проблемы.
- Получается, развитие науки о раке отставало от других областей медицины?
- В целом да. Проблема не представлялась существенной. Когда чуть больше 100 лет назад, в 1899 г., американский хирург Roswell Park предположил, что злокачественные опухоли скоро опередят оспу, тиф и туберкулез в качестве причины смерти, его слова были восприняты медицинским сообществом как повод для насмешек. Но он оказался прав. Всего за 40 последующих лет средняя продолжительность жизни увеличилась в 1,5 раза, а смертность от инфекционных и внешних причин сократилась, люди стали доживать до развития опухолей, и они стали второй по частоте причиной смерти. Однако появление и даже осознание проблемы далеко не всегда ведет к быстрому ее решению, особенно если она в течение длительного времени не рассматривалась как самостоятельная область медицины. Исторически

проблема злокачественных опухолей была «епархией» хирургов, так как только хирургия показывала хоть какую-то эффективность при данной патологии. Но от появления технической возможности удалить опухоль до понимания того, как ее нужно правильно лечить, – дистанция огромного размера.

- Но ведь в середине XIX века облик хирургии серьезно изменился, стал более современным...
- Да, хирургия как «общая специальность» шагнула в это время очень широко. Появились анестезия, асептика, что расширило горизонты возможностей хирургов до невиданных раньше масштабов. Грудная, брюшная хирургия перестали быть запретными областями, оттачивались навыки, создавались

- Понимание, что что-то идет не так и, несмотря на «сверхрадикализм» хирургии, больные все равно продолжают погибать от отдаленных метастазов (лежащих далеко за пределами удаляемых тканей), пришло относительно рано. Но переломить тенденцию удалось лишь спустя десятилетия. В 1975 г. доктор Бернард Фишер предложил новую концепцию распространения раковых клеток, что поставило под сомнение подход В. Холстеда. Как он показал в опытах на животных, опухолевые клетки довольно рано получают доступ к лимфатическим и кровеносным сосудам и способны распространяться за пределы, доступные скальпелю хирурга, минуя этап контактного «захвата соседних территорий». Радикальная мастэктомия по Холстеду одновременно оказалась и слишком большой операцией для маленьких опухолей, и слишком маленькой для больших, которые чаще всего уже успели дать микрометастазы.

Аналогичные проблемы оказались характерны и для лучевой терапии. Несмотря на то что она показала эффективность для больных, не подлежащих хирургическому лечению (лимфома

не могли быть излечены на этапе метастатической болезни при использовании только системного лечения. Однако, да простят меня коллеги-хирурги и лучевые терапевты, в отношении большинства опухолей потенциал развития онкологии лежит в области системного лечения. Да, лекарственная терапия по-прежнему не является излечивающей при большинстве солидных злокачественных новообразований. Да, «усредненные» успехи лекарственной терапии при многих опухолях исчисляются месяцами прибавки к медиане общей выживаемости. Но как только болезнь становится системной (появляются отдаленные микро- или макрометастазы), никакой хирургический радикализм не сможет контролировать отдаленные метастазы без системного лечения. Однако для осознания этого факта требуется время. Ведь еще в 1970-х годах онкологи, в большинстве своем хирурги, свято верящие в пользу максимального радикализма операции, очень скептически относились к химиотерапии.

Раковая клетка как мишень

- Неужели до 1970-х годов химиопрепараты вообще не применялись?
- Нет, разумеется применялись. Еще в 1940-х годах американский патолог Сидней Фарбер впервые успешно применил антагонист фолиевой кислоты – аминоптерин для лечения детей с острым лимфобластным лейкозом, тогда же был использован и нитроген мустард для лечения лимфом. Результаты были сенсационными для того времени впервые было показано, что опухоль может поддаваться не только ножу хирурга и лучевой терапии, но и лекарственному лечению. Но на данном этапе это было лишь принципиальное доказательство того, что такое возможно. Достигавшиеся ремиссии были кратковременны, а токсичность лечения - высока. Кроме того, в связи с дефицитом знаний в области биологии опухолевой клетки поиск новых цитостатиков и их комбинаций велся эмпирическим путем, и ошибок было немало. Лишь в 1950-х годах начался активный целенаправленный поиск веществ с противоопухолевыми свойствами. Но и тогда многие специалисты сомневались в том, что химиотерапия может дать сколько-нибудь длительный контроль над болезнью, не говоря уже об излечении злокачественных опухолей. В середине 1960-х годов было доказано, что благодаря химиотерапии можно излечить некоторые лейкозы и распространенную лимфому Ходжкина. Однако настоящий успех химиотерапии обеспечили результаты исследований по адъювантной терапии РМЖ. И хотя увеличение выживаемости при ее использовании было не столь значительным, как эффективность химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе или лимфоме Ходжкина, но речь шла о лечении (и излечении) социально значимой болезни, поражающей сотни тысяч пациентов в год. Успех адъювантной терапии при РМЖ открыл двери для ее внедрения и при большинстве других часто встречающихся опухолей, напри-

Окончание на стр. 17



Когда в 1899 г. американский хирург Roswell Park предположил, что злокачественные опухоли скоро опередят оспу, тиф и туберкулез в качестве причины смерти, его слова были восприняты медицинским сообществом как повод для насмешек. Но всего за 40 последующих лет опухоли стали второй по частоте причиной смерти.

научные школы. Но онкологическая хирургия не была самостоятельной специальностью. Огромную, хотя и двоякую роль в становлении онкологической хирургии сыграл Вильям Холстед, который в 1894 г. внедрил радикальную мастэктомию при раке молочной железы (РМЖ). С одной стороны, он одним из первых задумался об особых правилах онкологической хирургии и постарался сформулировать их, исходя из своих представлений о распространении злокачественных опухолей. С другой, к сожалению, он положил в основу своих операций неверный, хотя и казавшийся ему (и его современникам) логичным постулат. В. Холстед предполагал, что рак распространяется центрифугально от первичной опухоли к подлежащим структурам. Поэтому он стремился (en bloc resection) как можно больше тканей, окружающих ее. Этот принцип, получивший название «онкологическая операция», был принят и остальными хирургами того времени и распространен на опухоли других локализаций. И онкологические операции становились все радикальнее. Несмотря на то что преимущества такого подхода были подтверждены весьма слабо, хирурги стремились «догнать с ножом» все опухолевые клетки следующие 75 лет.

– Когда же знания о путях распространения опухолевых клеток стали достаточными, чтобы отказаться от попыток хирургически «вычистить» все метастазы?

Ходжкина, неоперабельные опухоли головы и шеи), по сути она все равно оставалась локальным методом лечения, воздействие которого на опухоль ограничивается шириной поля облучения и толерантностью нормальных органов и тканей, оказавшихся на пути

- Можно ли сказать, что на сегодняшний день идеологический потенциал развития хирургии и лучевой терапии в онкологии исчерпан?
- И да, и нет. С одной стороны, они остаются базисом и неотъемлемой частью лечения ранних стадий большинства солидных опухолей и продолжают совершенствоваться в техническом плане. Но в последние годы идеологически значимые достижения в этих областях немногочисленны и в большей степени связаны с сокращением объемов хирургических вмешательств, а не с их увеличением. Хотя в некоторых областях, где достаточно сильны системные методы лечения, нашлось место и для расширения хирургических подходов. Так, относительно недавно хирургия вошла в арсенал лечения некоторых больных с диссеминированными опухолями. Хирургическое удаление метастазов (при олигометастатической болезни) позволило добиться излечения ряда больных с колоректальным раком, раком почки, остеогенной и мягкотканной саркомами. Это большой шаг вперед, так как несмотря на все успехи химиотерапии эти опухоли

История борьбы с раком: от теории Галена до препарирования генов

◀ Окончание, начало на стр. 16

мер при колоректальном раке. Однако лекарственная терапия опухолей не ограничилась только химиотерапией. Получив от этого метода все, что можно получить, – излечение ряда опухолей при использовании в самостоятельном режиме, увеличение доли излеченных больных при адъювантном применении, продление жизни при неизлечимых опухолях, онкологи двинулись дальше. Появились новые направления лекарственной терапии.

- Сейчас словосочетание «таргетные препараты» звучит на каждом значимом медицинском форуме. Насколько активно ведутся разработки новых лекарств с прицельным действием?
- Для начала вспомним историю разработки первого такого лекарства. В 2006 г. Брайан Друкер с коллегами опубликовали данные о долгосрочном эффекте препарата (иматиниба), действие которого направлено на уникальную молекулярную особенность хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Сегодня выживаемость больных, ответивших полной молекулярной ремиссией на терапию иматинибом, сопоставима с показателями аналогичной по возрасту контрольной группы, не имеющей ХМЛ. Интересно отметить, что паллиативная по сути терапия иматинибом «на круг» дала большую прибавку к выживаемости в популяции больных ХМЛ, чем излечивающий метод – аллогенная трансплантация костного мозга. И успех иматиниба был лишь началом: внедрение новых препаратов, которые применяются по принципу таргетности – в отобранных группах больных, имеющих характеристики опухолей, предсказывающие высокий шанс ответа на лечение, продолжает череду маленьких революций в области лекарственной терапии злокачественных новообразований. Не только «малые молекулы» – ингибиторы тирозинкиназ, но и моноклональные антитела, направленно блокирующие экстрацеллюлярные домены важных для опухолей рецепторов, прочно вошли в нашу практику. И сейчас уже не вызывают удивления 5-летняя и более выживаемость больных метастатическим РМЖ, получаюших эндокринотерапию и анти-HER-2-терапию, многолетняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого на фоне анти-EGFRи анти-ALK-терапии, живущие годами стромальными опухолями. «Пошатнулись» даже меланома и рак почки, которые всегда считались резистентными к лекарственному лечению.
- Однако рано или поздно опухоль вырабатывает резистентность к таргетным препаратам, требующую смены терапии. В этом свете хотелось бы задать вопрос о другом методе, потенциально способном обеспечить «пожизненный» контроль болезни. Неслучайно одними из главных достижений 2013 г. журнал Science назвал исследования, показывающие эффективность иммунотерапии при злокачественных опухолях. Насколько сейчас значима иммунотерапия как метод лечения?

- Да, это своевременный вопрос, так как мы уже начали свыкаться с мыслью о том, что основной путь развития лекарственной терапии опухолей – попытка «хронизировать» заболевание за счет последовательного использования препаратов направленного действия. И во многих случаях это действительно единственный доступный и эффективный на настоящий момент вариант лечения. Но достижения в области иммунного контроля опухолей могут значимо поменять эту парадигму в самое ближайшее время. На протяжении многих лет иммунотерапия опухолей вызывала двойственное ощущение: изобилие теоретических предпосылок, масса исследований и при этом очень ограниченные успехи вне стен лабораторий. Формально (если не рассматривать как иммунотерапию использование моноклональных антител, больше относящихся по механизму действия все же к таргетной терапии) успехи иммунотерапии на протяжении многих лет ограничивались лишь интерфероном и интерлейкином-2 при раке почки и меланоме. Все попытки «стимулировать» и «обучать» иммунитет прекрасно работали на лабораторных животных, но не приносили пользы конкретным

относительно «старых» технологий. Поэтому предсказать эффект от недавних открытий, например в молекулярной онкологии, очень сложно. И это хорошо демонстрируется достижениями эпохи химиотерапии. Несмотря на то что вклад отдельных цитостатиков и режимов в выживаемость больных распространенными опухолями нельзя было назвать драматическим в отношении абсолютной прибавки (зачастую выживаемость изменялась на 3-5 % или несколько месяцев медианы), суммарное увеличение оказалось более чем значимым. Например, в 1944-1954 гг. 10-летняя выживаемость больных РМЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах составляла 16 %, а в 1995–2004 гг. – уже 74 %.

Россия: догонять или копировать?

- Каковы перспективы российской онкологии?
- Россия, к сожалению, сейчас является лишь потребителем зарубежных данных, методик и препаратов, при этом уровень потребления недостаточен для получения результатов, сопоставимых с зарубежными. А масштаб проблем отнюдь

часть из 25 тыс. женщин, ежегодно умирающих от этого заболевания. В количественном исчислении это сопоставимо с почти 100 % предотвращением смертей от дорожно-транспортных происшествий.

Но у нас есть шанс не только заниматься копированием чужих достижений. Российская наука способна внести и свой вклад в готовящийся качественный скачок мировой онкологии, обусловленный бурным накоплением знаний о биологии опухолевой клетки и механизмов противоопухолевой терапии. Все подготовительные шаги в этой области уже сделаны за нас – разработаны технологии исследований, есть оборудование, реактивы. Достаточно лишь приложить к этим инструментам свои идеи. Главное, чтобы такая задача была поставлена и поддержана на уровне людей, принимающих решения.

Плоды открытий и профилактики

- А что в отношении профилактики, ведь хорошо известно, что болезнь легче предотвратить, чем лечить?
- Да, теоретически это так. Вопрос в том, обладаем ли мы достаточным уровнем инструментов для предотвращения онкологических заболеваний. Причем инструментов не только медицинских, но и «политических». Здесь никуда не деться без поддержки СМИ, правительственных и неправительственных организаций – нужно доносить информацию до людей, формировать правильные представления о болезни и способах ее предотвращения. При кажущейся дешевизне это весьма затратная область деятельности – чтобы внедрить или адаптировать какой-то метод в масштабах всей страны, необходимо иметь четкое подтверждение его эффективности. На сегодняшний день лишь три вида профилактики принесли ощутимую пользу или позволяют рассчитывать на эффект в будущем – это борьба с курением, вакцинопрофилактика рака шейки матки и химиопрофилактика РМЖ. Очень важны и знания о канцерогенном действии веществ и излучений, но для того, чтобы исключить их воздействие на людей, усилий одних врачей недостаточно. Необходимо внимание и поддержка со стороны общества и государства.
- Как боролись за общественное мнение американские онкологи, чьи сегодняшние преемники могут похвастаться значи-
- Да, без общественного признания проблемы рака исследования вели бы лишь упорные одиночки. В 1907 г. врачи-энтузиасты основали первую онкологическую ассоциацию в США (American Association for Cancer Research). Им потребовалось 30 лет работы с прессой, общественными организациями и поисков лобби для того, чтобы в 1937 г. президент Рузвельт подписал акт о создании Национального института рака. В начале 1980-х годов почти четверть средств, выделенных для национальных институтов здравоохранения, получал Институт рака. Современные достижения – плоды открытий, сделанных как раз на эти деньги.



Относительно недавно хирургия вошла в арсенал лечения некоторых больных с диссеминированными опухолями – хирургическое удаление метастазов (при олигометастатической болезни) позволило добиться излечения ряда больных с колоректальным раком, раком почки, остеогенной и мягкотканной саркомами.

пациентам. До тех пор, пока не изменилось направление поиска - не стимулировать иммунитет, а снять блок распознавания «свой/чужой», позволявший опухоли избегать иммунной атаки. Преодоление механизмов, с помощью которых опухоль распознавалась как часть организма и, соответственно, срабатывала защита от развития аутоиммунной атаки, привело к потрясающим результатам. Более четверти больных метастатической меланомой, получавших препарат с этим механизмом действия (ипилимумаб) в ранних фазах клинических исследований, живы до сих пор – на протяжении 8 лет и более. Использование ингибиторов рецепторов программируемой смерти иммунных клеток (PD-1) свидетельствует о том, что такой подход может быть эффективен и при немелкоклеточном данные могут в ближайшее время значимо изменить подходы к противоопухолевому лечению в целом, несколько потеснив таргетную терапию.

Генетический ключ к опухоли

- Мы видим, что ключевые открытия в противораковой терапии были сделаны за последние два-три десятилетия. Как внедрение этих достижений сказалось на выживаемости онкологических больных?
- Эффект от разработанных недавно методов лечения будет возрастать еще длительное время. Большинство современных достижений являются результатами широкого внедрения

не меньше, чем в западных странах: по данным МНИОИ им. П.А. Герцена, за 2011 г. в стране злокачественными опухолями заболело 522 410 человек, умерло – 289 535.

При этом суммарный бюджет здравоохранения в России примерно в 7 раз меньше, чем выделяется в США только на онкологию. В таких условиях нужно особенное внимание обратить на распределение средств. Сейчас явным приоритетом пользуются «профилактические» программы расходования денег: ранняя диагностика, скрининг. Однако не стоит забывать, что без последующего адекватного лечения ни скрининг, ни ранняя диагностика не позволят значимо изменить ситуацию. Да и сами методики скрининга далеко не совершенны и существуют не для всех опухолей. Необходимо помнить и о другом (что, если честно, часто «опускается» при оценке эффективности «профилактических» мер в нашей стране): конечной целью скрининга является увеличение выживаемости (или хотя бы снижение расходов на лечение), а не факт постановки диагноза (даже на ранней стадии).

- Значит, нужно просто копировать зарубежные технологии и препараты?
- Да, нам есть куда стремиться. Например, если в США от РМЖ погибает лишь каждая десятая из заболевших женщин, в РФ каждая вторая. То есть, просто скопировав зарубежный опыт (подняв результативность лечения до уровня США), мы могли бы спасти большую

Интраоперационная лучевая терапия: показания и результаты

Лучевая терапия при раке молочной железы (РМЖ) становится все более щадящей. Многие больные получают низкие дозы облучения, часто курс лучевой терапии сокращается за счет применения буста. Можно ли обойтись вообще без дистанционной лучевой терапии, облучив опухоль исключительно во время операции? Этот вопрос вызывает дискуссии среди специалистов, занятых лечением РМЖ. Интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) без какого-либо дополнительного облучения более 2 лет проводит заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера Алексей Георгиевич Манихас. По его мнению, главное в ИОЛТ – строгий отбор пациентов, которым может быть показана эта процедура.



Алексей Георгиевич МАНИХАС

Д.м.н., зав. онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» amanikhas@yandex.ru

«Наше хирургическое отделение начало использовать ИОЛТ в 2011 г. Тогда уже были опубликованы результаты исследования TARGIT-A. В 2010 г. на заседании Американского общества клинической онкологии (ASCO) было объявлено, что не существует статистически значимого различия в общей и безрецидивной выживаемости среди пациенток, у которых применялась ИОЛТ, и прошедших стандартный курс дистанционной лучевой терапии в течение 3–6 нед.

Интерес к использованию ИОЛТ подогревало не только научное любопытство: в Санкт-Петербурге мы наблюдаем постоянные очереди на дистанционную лучевую терапию. Задержка в ее проведении сказывается на структуре молочной железы: после операции успевают произойти позиционные изменения. И если ложе опухоли не клипировано, радиологам бывает очень сложно найти точку «прицеливания» лучей. При использовании ИОЛТ время пребывания в клинике сокращается до 3–5 дней, после этого пациентка проходит только контрольные обследования.

Кому показана ИОЛТ?

В исследованиях по ИОЛТ подчеркивается важность отоора пациентов для приме нения этого метода лечения. В нашем диспансере с 2011 г. проведено около 200 органосохраняющих операций с использованием ИОЛТ. Всех пациенток мы отбирали по следующим критериям: гистологически верифицированный рак T1N0M0 или T2N0M0, размер опухоли не более 3 см, отсутствие видимых при ультразвуковом исследовании (УЗИ) поражений подмышечных лимфоузлов. У 80 % наших пациенток был инфильтративный протоковый рак, но мы использовали ИОЛТ и для лечения инфильтративно-долькового, медуллярного и железисто-солидного рака. Ни локализация опухоли, ни размеры молочных желез нас не ограничивают. Одной пациентке мы проводили операцию и облучение, сохраняя ранее установленные имплантаты, увеличиваюшие молочные железы.

Большинство наших пациенток находились в менопаузе, имели размер опухоли менее 1 см, стадию Т1N0М0 и люминальный А- или В-тип рака. Эти критерии отбора и обеспечили успех применения ИОЛТ. Перед операцией мы проводим маммографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ), в том числе для того чтобы исключить пациенток с мультицентричным и мультифокальным ростом опухоли.

Много подозрений, но рецидивов нет

Какова же методика проведения операций с использованием ИОЛТ? Перед операцией мы вводим больной радиофармпрепарат, затем проводим лампэктомию, обследуем сигнальный лимфоузел, облучаем ложе опухоли системой

проводят УЗИ молочных желез и регионарных лимфоузлов. На сегодняшний день не было выявлено ни одного местного рецидива. Но, разумеется, рано или поздно они появятся - метода, полностью исключающего решиливы. не существует. У 5 пациенток замечено прогрессирование болезни. Тщательный контроль за состоянием больных выявил одну трудность - рентгенологи пока не имеют представления, как должна выглядеть нормальная молочная железа после ИОЛТ. Сложность в том, чтобы отличить рубец на месте опухоли от рецидива. Многих больных после рентгеновского контроля отправляют к нам с подозрениями на рецидив, мы дообследуем их и никакой патологии не обнаруживаем. Решить эту проблему поможет атлас для рентгенологов и диагностов, демонстрирующий, как может выглядеть молочная железа при МРТ или на маммографических снимках после применения ИОЛТ – через полгода, год и позже. Именно такой атлас мы и пытаемся сейчас собрать.

На месте облучения из-за достаточной высокой однократной дозы и нагревания аппликатора формируется лимфокиста. Обычно она не доставляет проблем, но в одном случае началось нагноение, и мы были вынуждены ее эвакуировать.

Стратегию лечения для каждой пациентки мы подбирали индивидуально – обсуждаемых на большой конференции RUSSCO, посвященной РМЖ. Ниже мы приводим некоторые вопросы, заданные специалистами, и ответы А.Г. Манихаса.

- Применяете ли вы ИОЛТ у больных с мультифокальным и мультицентричным ростом опухоли?
- Нет, пациенток с таким типом роста опухоли мы исключаем до операции мы проводим маммографию и МРТ- обследование.
- Проводилась ли больным адъювантная химиотерапия?
- Мы рассматриваем ИОЛТ в рамках хирургического и лучевого этапов лечения. На выбор химиотерапии этот этап лечения не влияет. Одна из наших пациенток имела положительный HER-2-статус и получала трастузумаб.
- Вы говорите, что глубина эрадикации при ИОЛТ составляет около 2 мм, не легче ли резецировать еще полсантиметра от края опухоли и получить тот же результат?
- Но в таком случае возрастет объем ткани, изъятой из молочной железы. Это скажется на косметическом результате. Кроме того, патолог не способен отследить все клетки на крае резекции, он может и пропустить несколько опухолевых клеток, даже если мы удалим больше ткани. Операция станет радикальней, при этом от риска локальных рецидивов это не убережет.
- Мы, радиологи, приветствуем ускоренное частичное облучение, оно позволяет сократить курс послеоперационного дистанционного облучения до недели. Для ИОЛТ существуют более жесткие критерии отбора: больные должны быть старие 50 лет и только с протоковым раком, желательно с ER+. Таких больных, как правило, единицы, и им не нужна адъювантная химиотерапия.
- В нашей работе мы применяем те же критерии, что и в исследовании TARGIT-A. Единственное наше отступление – чуть более молодой допустимый возраст больных для проведения ИОЛТ. Хотя все же большинство из 160 пашиенток были пожилыми. Но почему мы должны только следовать за зарубежными исследованиями и сами не пробовать что-то новое? Кстати сейчас идет подготовка к исследованию TARGIT-B, в рамках которого эффективность методики будет проверена и у более молодых пациенток. и полагаю, что с точки зрения качества жизни минимальное воздействие на грудь важнее для женщины 45 лет, а не 70.
- Применение ИОЛТ это выбор самих пациенток? И какая им предоставляется альтернатива?
- Разумеется, сама пациентка выбирает, применять ей ИОЛТ или обычную дистанционную лучевую терапию при органосохраняющей операции. Сейчас в плане исследования мы с нашими радиологами хотим проспективно сравнить показатели у группы с проведением ИОЛТ и группы с применением буста.

Материал подготовил **Сергей Шевченко**

66

В ноябре 2013 г. в журнале The Lancet были опубликованы результаты 5-летних наблюдений за пациентками в рамках исследования TARGIT-A. Половина из примерно 3,5 тыс. пациенток получали ИОЛТ, а больные из контрольной группы – традиционную дистанционную лучевую терапию. В исследовании принимали участие женщины старше 45 лет с ранними стадиями инфильтративного протокового рака. В группе ИОЛТ больным проводилась лампэктомия с однократной прицельной лучевой терапией. Если в ходе лечения у них выявлялись дополнительные факторы риска, пациентки проходили стандартный курс дистанционной лучевой терапии. Таких больных было около 15 %. За 5 лет частота локальных рецидивов у 2 групп пациенток различалась менее чем на 2,5 %, что считается статистически незначимым отклонением. Общая летальность была большей в контрольной группе (5,3 % против 3,9 %) за счет сердечно-сосудистых патологий.

INTRABEAM. У аппарата есть набор аппликаторов от 1,5 до 5 см, которые мы подбираем в зависимости от размеров ложа опухоли. Соответственно меняется и время воздействия: 25 мин для самых маленьких опухолей, 40 мин – для самых больших. Доза облучения – 20 Гр. Во время работы системы гистологи исследуют препарат из лимфоузлов, и если они оказываются пораженными – выполняется лимфаденэктомия. Травматичность операции снижается за счет сочетания биопсии сигнального лимфоузла с лампэктомией.

Сейчас у нас есть 160 больных, пролеченных с использованием ИОЛТ, за состоянием которых мы тщательно наблюдаем в течение 2 лет. Каждые полгода они проходят контрольное маммографическое обследование. Каждые 3 мес им

так же, как это происходило на всех стадиях исследования TARGIT. Доля больных, которым после ИОЛТ была проведена и дистанционная терапия, у нас составляет 13 %. Показаниями к ее назначению были: дольковый рак, выраженный внутрипротоковый компонент опухоли, метастазы в сигнальные лимфоузлы, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах. Доза дистанционного облучения была стандартной – 50 Гр. Сейчас мы обсуждаем с радиологами возможность в такой ситуации считать ИОЛТ бустом и соответственно уменьшить послеоперационную дозу».

Вопросы клиницистов

Доклад доктора А.Г. Манихаса об опыте применения ИОЛТ был одним из самых

О чем расскажет позитронная эмиссионная томография?

Какую роль играет позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) в отечественной онкологии? Часто ли меняют ее результаты ход лечения? И что мешает более широкому распространению метода в $P\Phi$?

Главный вопрос лучевых терапевтов

- Прежде всего, необходимо отметить, что ПЭТ, как и любой метод обследования в медицине, имеет свои показания. Почти 90 % ПЭТ-исследований проводится именно у онкологических больных. Но при этом ПЭТ-обследование за редким исключением уместно только при известной опухоли, – подчеркивает Сергей Вадимович Ширяев, д.м.н., зав. отделом радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – Этот метод не может быть инструментом скрининга или первичной диагностики.

ПЭТ показывает нам метаболическую активность ткани, и количественные результаты ПЭТ мы используем для дифференцировки злокачественных, доброкачественных и неопухолевых поражений, для оценки ответа на лечение и прогноза пациента. Разумеется, ПЭТ не заменяет патоморфологическое или иммуногистохимическое исследование, но может, например, отличить прогрессирование первичной или метастатической опухоли мозга от лучевого поражения. Может ответить ПЭТ и на вопрос, который нам задают лучевые терапевты, – как снабжается кислородом пораженный участок? На него не помогут ответить результаты ни магнитно-резонансной томографии (MPT), ни компьютерной томографии (KT).

По мнению научного сотрудника лаборатории ПЭТ Института мозга человека Татьяны Юрьевны Скворцовой, решить диагностическую дилемму дифференцировки продолженного роста опухоли (ПРО) и лучевого поражения (ЛП) способна только ПЭТ. Если поступает пациент

с историей опухоли мозга, прошедший курс лучевой терапии, – МРТ может ошибаться достаточно часто. Разные авторы оценивают частоту обнаружения лучевых поражений у таких больных при аутопсии от 1,5 до 24 %. ПРО и ЛП расположены в зоне первичной опухоли, обладают масс-эффектом, схожим образом выглядят на МРТ. И даже повторное обследование не прибавит информации: ЛП также зачастую прогрессирует.

– Продолжать ли лучевое лечение или оно лишь усугубит состояние пациента, – эту проблему может разрешить ПЭТ-обследование, которое в данном случае выступает как «метаболическая биопсия», – считает Т.Ю. Скворцова. – Признаком опухолевого роста будет повышенное накопление в зоне поражения ¹¹С-метионина: индекс накопления (ИН) – выше 1,6. При этом чем выше ИН, тем хуже прогноз у этого пациента. Более привычный препарат ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) для этого не годится.

Нужен еще и циклотрон

По мнению экспертов, именно в применении лишь ограниченного спектра радиофармпрепаратов (РФП) в отечественных центрах может крыться причина скепсиса в отношении информативности ПЭТ.

– Препараты на основе ФДГ, например, не подходят для дифференциальной диагностики опухолей мозга и мочеполовой системы, – говорит доктор С.В. Ширяев. – А ведь именно эти РФП наиболее широко распространены, остальные используются редко. Поэтому в феврале 2014 г. мы провели конференцию по ПЭТ

в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, рассказали о возможностях метода и о спектре РФП, ведь всего их разработано несколько тысяч. Каждый из них занимает свою нишу в диагностике опухолей определенной гистологии и локализации.

Французский эксперт по ПЭТ, автор книги «Nuclear Medicine – Radioactivity for Diagnosis and Therapy» Ричард Циммерман (PhD) считает, что хотя к 2020 г. еще десяток РФП будут применяться в рутинной практике, производство всех препаратов будет строиться только на трех изотопах: 18 F, 68 Ga, 89 Zr.

Еще одна трудность на пути развития ПЭТ-диагностики в России – необходимость «в комплекте» с каждым томографом покупать циклотрон - устройство, которое и производит РФП. По словам Светланы Селивановой, адъюнкт-профессора Университета Шербрука (Канада), трудность не столько в том, что РФП быстро распадаются и их не успевают привезти в клинику. Ведь канадские производители поставляют долгоживущие РФП во Францию, а уж в пределах одного города - Москвы или Петербурга, где работают несколько аппаратов, - наладить логистику было бы несложно. Проблема в том, что разрешение на торговлю РФП получить крайне сложно.

Власти Свердловской области намерены приобрести сразу несколько ПЭТаппаратов. Они оценивают потребность населения региона в этом виде диагностики в 17 тыс. обследований в год.

– Пока что в России центры ПЭТдиагностики можно пересчитать по пальцам, причем половина из них – в столице, – говорит зав. отделением ренттенодиагностики Свердловского областного онкодиспаснера к.м.н. Максим Викторович Карташов. – Причина и в цене самого оборудования, и в дороговизне обследования для населения. В Европе самое дешевое ПЭТ-обследование стоит 900 евро, не все жители регионов могут отдать такую сумму за одну диагностическую процедуру. С другой стороны, простаивать ценное оборудование не должно. Вот и получается клубок проблем.

Томография в комбинации

В строгом смысле слова ПЭТ-диагностику нельзя назвать одной процедурой – обычно она выполняется параллельно с КТ: сейчас все томографы на рынке гибридные. Большинство из них – аппараты ПЭТ/КТ, но появляются также новейшие ПЭТ/МРТ. Естественно, сочетание методов улучшает визуализацию, но вместе с тем возникает и проблема в наложении изображений. Прежде всего, этому мешают дыхательные движения пациента. И для их компенсации некоторые специалисты склонны применять математические методы, другие – предлагают собирать данные в определенную фазу дыхательного цикла, что делает изображения более четкими. По словам эксперта по оборудованию для ядерной медицины компании Siemens Ирины Сергеевны Литвиновой, немалую роль в повышении точности метода играет и увеличение поля обзора. Его расширение на треть повышает точность диагностики на 70 %. То есть меньше шансов, что опухоль, находящаяся на краю обзорного поля, будет «пропущена».

Немалое внимание производители ПЭТ-оборудования уделяют и совершенствованию количественного анализа данных томографии, что позволяет стандартизировать процедуру диагностики.

Более подробный материал о применении ПЭТ в диагностики опухолей разных локализаций читайте в следующем номере «Онкологии сегодня».

Материал подготовил **Сергей Шевченко**

■ KOPOTKO

Онкологическое лобби уже создается

Вопросы финансирования здравоохранения обсуждались на прошедшем 5 февраля круглом столе, приуроченном к Всемирному дню борьбы против рака.

Круглый стол был итоговым мероприятием VII Форума «Движение против рака». «Регионализация» расходов на здравоохранение сделала эту тему особенно актуальной. В начале года президент страны Владимир Путин отметил, что переход на финансирование здравоохранения через систему обязательного медицинского страхования требует тщательного анализа.

На круглом столе исполнительный директор Некоммерческого партнерства «Равное право на жизнь» Дмитрий Александрович Борисов предположил, что уменьшение федерального финансирования большинство регионов из собственного бюджета компенсировать не сможет.

- Здравоохранение во многих регионах на 80–90 % зависит от федеральны. субвенций. Значит, их сокращение на 30 % ударит прежде всего по тем клиникам, где дела и так плохи. Вряд ли региональные власти смогут справиться с уменьшением финансовых вливаний из центра. В странах Евросоюза на нужды здравоохранения тратится 6-8 % ВВП, в США – 18 %, а у нас – лишь 2,8 %. Хотя звучали обещания, что этот показатель превысит 4 %. Ситуацию усугубляет то, что люди, отвечающие за покупку медикаментов и оборудования, не всегда понимают, какие технологии могут реально повлиять на выживаемость больных.

Главный онколог Минздрава России Михаил Иванович Давыдов назвал еще одно следствие экономии на здравоохранении – кадровый голод, который особенно велик все в тех же дотационных регионах:

– Несколько лет назад я был в Кировской области. На три района – одна больница. Самый молодой врач – мой ровесник. А рентгеновский аппарат, который у них работает, еще в годы моего студенчества считался устаревшим. Молодежь в регионы не едет, хотя с внедрением программ поддержки ситуация немного изменилась.

Для решения экономических проблем в здравоохранении Д.А. Борисов предложил объединить усилия медицинского сообщества и общественных организаций. По его словам, формирование такого лобби уже началось. Итоговые документы Форума «Движение против рака» будут направлены на рассмотрение президенту России. Однако противодействие запуску новых программ

порой появляется с неожиданной стороны.

– В 2010 г. мы отдали на рассмотрение экспертов программу по раку молочной железы, – рассказывает Д.А. Борисов. – Она предусматривала выделение 10 млрд руб. на развитие диагностики и лечения и была одобрена специалистами и даже Министерством финансов – организацией, которая очень скрупулезно подходит к расходованию средств. Но ее принятие застопорили в Минздраве.

Подводя итоги, М.И. Давыдов отметил, что власть все же прислушивается к позиции экспертного сообщества и общественных организаций: «Она идет навстречу нуждам системы здравоохранения, правда, изменения происходят медленнее, чем хотелось бы.

Материал подготовил Сергей Шевченко

Праздник для больных и здоровых

2 февраля в Москве прошел благотворительный фестиваль «Праздник жизни». Его посетителей развлекали звезды отечественной эстрады, клоуны и аниматоры. Кроме того, они могли пройти бесплатную ультразвуковую диагностику и пообщаться с врачами.

Привлечь внимание к проблеме рака

Фонд «Вместе против рака» и МНИОИ им. П.А. Герцена организовали «Праздник жизни», для того чтобы поддержать больных, проходящих онкологическое лечение, помочь социализации людей, его перенесших, и напомнить широкой общественности о важности проблемы рака.

С 11 часов утра в Ролл Холле взрослые и дети бесплатно играли в боулинг, учились танцевать сальсу и делать картины из песка, совершали виртуальные туры по Италии, Швеции и Канаде. Особенно порадовали детей настоящий бой на мечах в исполнении клуба исторической реконструкции «Радогост» и возможность примерить ратное обмундирование Х века.

- Мы постоянно выступаем в детских больницах, - рассказывает руководитель клуба Павел Одиноков. – Очень важно увлечь чем-то больного человека - и взрослого, и маленького. Это позволит и телу, и душе хотя бы иногда забывать о недуге.

Гости праздника не просто отдыхали, но задавали вопросы врачам, слушали лекцию юриста о том, как получить

бесплатное лечение. Многие женщины были приятно удивлены возможности бесплатно провести ультразвуковую диагностику рака молочной железы.

– В обычной жизни об этих проблемах стараешься не думать, да и часто не хватает времени, чтобы посетить врача, - особенно когда ничто в своем здоровье не беспокоит, – говорит Марина Кострова, пришедшая на фестиваль с мужем и сыном. - Но здесь я узнала, что регулярные обследования могут спасти жизнь и здоровье, и прошла диагностику в медицинском кабинете.

К тому же гости праздника увидели, что люди с диагнозом «рак» могут не только вести активную жизнь, но и прекрасно выглядеть. Модный показ, моделями в котором были онкобольные женщины, публика встретила очень тепло, а по длительности аплодисментов и оваций он затмил даже вечерние выступления звезд. А ведь на площадке «Праздника жизни» выступали такие известные артисты, как блистательная Азиза и Владимир Левкин, экс-солист группы «На-На», сам перенесший рак.

Социальная составляющая болезни

Параллельно с развлекательными мероприятиями врачи-онкологи проводили семинар «Миф и правда о раке». Профессиональное обсуждение социального аспекта болезни продолжилось на следующий день, 3 февраля, в студии РИА Новости.

– Мы не пионеры в проведении подобных фестивалей для онкологических больных, отметил на пресс-конференции президент Фонда «Вместе против рака» Игорь Георгиевич Русаков. – Люди, проходящие или перенесшие лечение, общались друг с другом, делились проблемами, спрашивали совета врачей, которые также присутствовали на празднике. Такая неформальная обстановка, атмосфера праздника очень важна для того, чтобы почувствовать себя не одиноким.

С врачами общались не только онкологические больные, но и члены их семей и люди, просто решившие прийти на этот праздник. По словам главного детского онколога Минздрава России Владимира Георгиевича Полякова, интерес общества к проблеме рака нужно не только удовлетворять, но и поддерживать.

- На «Праздник жизни» с детьми пришли те, кто перенес онкологическое заболевание в детстве, – подчеркнул В.Г. Поляков. – Это не может не вселять оптимизм в тех ребят, кто сейчас борется с болезнью. К счастью, внимание таким детям уделяется не только в преддверии Всемирного дня борьбы против рака (4 февраля) – в НИИ детской онкологии и гематологии регулярно приходят и клоуны, и артисты, и благотворители с подарками. Для детей это всегда событие, ведь им приходится проводить в госпитальной палате не один месяц...

А по мнению главного онколога Приволжского федерального округа Рустема Шамильевича Хасанова, просветительскую работу надо проводить со всеми школьниками. Ведь каждый раз после встречи молодежи с врачом-онкологом в клиниках наблюдается приток желающих пройти обследование. Школьники и студенты приходят домой и с энтузиазмом убеждают родителей обратить внимание на свое здоровье.

На пресс-конференции речь шла и об экономическом аспекте противораковой борьбы. В.Г. Поляков высказался за создание в России 6-8 региональных центров, занимающихся детской онкологией. Ведь, с одной стороны,

в тех регионах, где фиксируется всего 12-15 новых случаев в год, нет смысла организовывать специальные отделения, а с другой – везти всех больных детей с Дальнего Востока в Москву очень сложно.

Поднимался вопрос и одноканального финансирования здравоохранения. Но, по словам заместителя председателя комитета Госдумы по социальной политике Людмилы Вячеславовны Козловой, схема финансирования принципиального значения не имеет, важен его объем. Однако перспектив серьезного увеличения бюджета здравоохранения нет, так как в России существует множество других нерешенных социальных проблем.

> Материал подготовил Сергей Шевченко





снижение

уровня ПСА² отсутствие

прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²

уменьшение или 80% отсутствие болевого

синдрома² объективный

положительный ответ на лечение



Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

- Лучевая терапия: новые подходы и технологии
- HER-2-позитивный рак молочной железы
- Факторы прогноза при кастрационно-резистентном раке предстательной железы
- Почему врачам не надо бояться выписывать наркотические препараты

«ОНКОЛОГИЯ СЕГОДНЯ» № 2 (5) 2014

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс» Руководитель проекта: Белова А.А. anna.belova@abvpress.ru

РЕЛАКЦИЯ

Главный редактор: Русаков И.Г. Зам. главного редактора: Каприн А.Д. Шеф-редактор: Жуков Н.В. Релактор: Камолов Б.Ш.

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

Дизайнер-верстальщик: Прокофьева Е.А.

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15 тел.: +7 (499) 929-96-19 e-mail: abv@abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

ООО «Тверская Городская Типография» Заказ № 62 Тираж 10 000 экз

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели