

# Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ ИЮНЬ 2016 №3 (16)

## слово редактора



**Игорь Георгиевич РУСАКОВ**

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

### Дорогие читатели!

Все мы видим, насколько стремительно развивается сейчас онкология. Практически ежедневно мы читаем мировые новости о появлении новых препаратов, новых технологий, новых подходов к лечению злокачественных новообразований. Мы стараемся успевать за всеми событиями, которые происходят в онкологии, и знакомить наших читателей с самыми интересными и значимыми из них.

Буквально недавно завершился ежегодный, один из крупнейших онкологических конгрессов — ASSCO, который собрал тысячи медицинских специалистов со всего мира. Уверен, что столь же плодотворно и успешно пройдет и II Петербургский онкологический форум «Белые ночи–2016», информационным партнером которого выступит газета «Онкология Сегодня». Рад приветствовать участников этого события и надеюсь на плодотворное сотрудничество с каждым, кто заинтересован в развитии отечественной науки, совершенствовании методов и подходов в терапии и реабилитации онкологических пациентов, и готов делиться своим опытом и знаниями с другими специалистами.

В настоящем номере газеты мы вновь поднимаем актуальную и злободневную тему внедрения в практику биоаналогов: на этот раз с точки зрения фармакоэкономических показателей. Также в одном из материалов представлен новый взгляд на оценку медианы выживаемости больных злокачественными новообразованиями. «Горячая» тема современной онкологии — по индивидуализации лечения — поднимается в статье по циркулирующим опухолевым биомаркерам. Желаю интересного, познавательного чтения и плодотворной работы!

## СОБЫТИЕ

# «Белые ночи» российской онкологии: в Питере — быть!

О главных событиях II Петербургского онкологического форума «Белые ночи–2016» и перспективах развития отечественной онкологии — в интервью с директором НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург), главным онкологом Северо-Западного федерального округа, проф., д.м.н. Алексеем Михайловичем Беляевым.

— Алексей Михайлович, каждый год в России проходят десятки различных конференций для онкологов. Чем примечательны «Белые ночи»?

— Согласен, что профильных мероприятий немало. И связь здесь, видимо, прямая: чем больше мы узнаем о злокачественных новообразованиях и чем сложнее становится их лечение, тем выше необходимость в профессиональных встречах. Сообщество активно обменива-



ется информацией, специалисты постоянно повышают уровень своей компетенции, делятся опытом, обучаются новым технологиям.

Однако, за исключением крупнейших, в том числе мировых конгрессов и съездов, большинство онкологических мероприятий узко-

направлены. В то время как «Белые ночи» — форум мультидисциплинарный и мультиформатный. Мы обсуждаем здесь различные методики, концепции, подходы к борьбе со злокачественными новообразованиями самых разных локализаций. В рамках форума организован и профессиональный клуб клиницистов, ученых, преподавателей вузов, где общаются представители различных научных школ; и дискуссионная площадка, где будут подняты обострившиеся в кризисный период проблемы оказания онкологической помощи на всех уровнях.

У «Белых ночей», несмотря на то что форум сравнительно молодой, уже есть и свои традиции. Неотъемлемой частью стали так называемые прекурсы, которые предваряют официальную программу форума.

*Продолжение на стр. 2*

## НОВОСТИ

# «Зонтик» для врача и пациента

Доступность лечения и качество жизни онкологических пациентов стали основной темой пресс-клуба, организованного компанией «Сандоз» в рамках Второй российской конференции по поддерживающей терапии в онкологии 20 мая 2016 г.

Термин «supportive care» — «поддерживающая терапия» — вошел в практику российских специалистов сравнительно недавно. И хотя в нашей стране система поддерживающей терапии в онкологии претерпела некоторые изменения, выделив паллиативную помощь в самостоятельное направление, ее основные принципы остались неизменными. Как отметил к.м.н., старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Антон Владимирович Снеговой, поддерживающая терапия представляет собой «зонтик», который защищает и врача, и пациента от агрессивных последствий противоопухолевого лечения и создает дополнительные резервы для проведения основной терапии.

Эксперты подчеркивают, что до появления поддерживающей терапии

многие врачи не решались проводить противоопухолевое лечение из-за большого спектра побочных эффектов. Активное внедрение системы в мировой практике позволило повысить эффективность основной терапии и снизить страх пациентов перед негативными последствиями лечения, увеличилась общая выживаемость пациентов, снизилось количество рецидивов. Однако, как отмечает д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Вера Борисовна Ларионова, даже врачи в ведущем онкологическом учреждении страны — Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина — не до конца понимают, что поддерживающая терапия — это не только улучшение качества жизни пациента: это возможность выбора адекватных режимов терапии и доз

препаратов, которые могут обеспечить успех лечения.

Специалисты единодушны во мнении относительно того, что просветительскую работу среди врачей необходимо продолжать. Причем не только среди онкологов. На сегодняшний день поддерживающая терапия носит абсолютно мультидисциплинарный характер. Многие процессы коррекции токсичности требуют более широких знаний, которые зачастую лежат в поле зрения врачей смежных специальностей: неврологов, кардиологов, гепатологов, гастроэнтерологов.

Эффективное развитие этого направления невозможно также без разработки и активного внедрения качественных биоаналогов, которые смогут, насколько это возможно, снизить стоимость поддерживающей терапии. Ведь в настоящее время

она, как правило, равна по затратам основному лечению. Существенный минус — отсутствие четких рекомендаций по поддерживающей терапии. К примеру, требуется разработка алгоритмов при солидных опухолях. Российская система поддерживающей терапии значительно моложе зарубежной. Потребуется немало времени, чтобы достичь уровня зарубежных коллег как в понимании ее важности, так и в выработке основных механизмов внедрения.

Впрочем, по мнению А.В. Снегового, это делает нашу систему более гибкой и мобильной в принятии инновационных и эффективных методов. А значит, и улучшение качества жизни российских пациентов как фактор успешно проведенной противоопухолевой терапии не такая уж недосягаемая задача для отечественного здравоохранения. ●

# «Белые ночи» российской онкологии: в Питере — быть!

Продолжение, начало на стр. 1

В этом году — по абдоминальной хирургии, а также комплексному исследованию молочных желез и вмешательству с визуальным контролем, с интерактивными мастер-классами по УЗИ. Некоторые прекурсы, к примеру по методологии научного исследования в онкологии, рассчитаны на аспирантов, студентов последних курсов и молодых ученых. Хочу отметить, что прекурсы — это не просто лекции и круглые столы, а обсуждение и разбор клинических случаев, мастер-классы с демонстрацией методик и оборудования на моделях и пациентах.

Также мы существенно расширили и перечень тем, которые обсудим в рамках форума. Впервые пройдут сессии по онкоскринингу, морфологии опухолей, нейроонкологии, криогенным технологиям. Онкофорум этого года соберет под своей крышей не только врачей, как это было прошлым летом. Опыт по работе с онкологическими больными будут делиться и медицинские сестры в рамках сестринской сессии. В обсуждении тем лечения и реабилитации онкологических больных также примут участие представители благотворительных и пациентских организаций.

— Если я правильно Вас понимаю, то мультиформатность «Белых ночей» — это в некотором роде 3D-проекция самых разных тем, проблем и перспектив развития онкологии, объемный взгляд?

— Хочу отметить, что все мои коллеги, по крайней мере, прогрессивно настроенные, стараются смотреть на проблему развития онкологии и поиска решений объемно, со всех сторон и с учетом различных точек зрения. Очень надеюсь, что все участники форума, а это порядка 2500 человек, смогут найти в программе то важное и интересное, что их волнует. А программа у нас предельно напряженная. Начинать будем в 9:00, заканчивать примерно в 20:00. Заседания будут идти параллельно в восьми залах. Абдоминальная онкология, маммология, онкогематология, онкоиммунология, паллиативная помощь, онкогинекология, анестезиология, лучевая диагностика, голова и шея, реабилитация, детская онкология, радиология, торакальная онкология — вот основные темы, которые мы обсудим. В числе спикеров форума: свыше 300 известных зарубежных и отечественных онкологов и представителей смежных специальностей. Всех экспертов отличает высокий профессиональный уровень.

Свои доклады представят и наши зарубежные коллеги. Это проф. Альберто Коста, директор Европейской школы онкологии и координатор группы хирургической маммологии (г. Павия, Италия), а также группы по лечению рака молочной железы (г. Лугано, Швейцария); проф. Джина Браун, специалист по колоректальному раку, председатель Королевского колледжа радиологов (Великобритания); проф. Беате Рау, главный хирург-онколог университетской клиники Шарите (г. Берлин, ФРГ); проф. Эрик Дойч, руководитель радиологического департамента центра Гюстава Русси (Франция).

— На форуме будут обсуждать только вопросы научной и практической онкологии? А резко обострившиеся проблемы российской онкологической службы?



— В рамках форума состоится заседание Ассоциации онкологов Северо-Западного федерального округа (СЗФО). По онкологической заболеваемости в отношении ряда патологий наш регион находится в лидерах в России, а многие сферы и до кризиса страдали от нехватки кадров и отсутствия современного лучевого диагностического оборудования. Сегодня эти трудности усугубились. Решать данные проблемы онкологам нашего региона, конечно, легче сообща. На заседании Ассоциации мы обсудим самые важные для нас темы: создание детского ракового регистра; взаимодействие онкологических учреждений СЗФО по распределению потоков больных с целью максимально эффективного использования медицинских технологий и оборудования; доступность для наших больных экспертных центров в Санкт-Петербурге и других городах; проблемы реорганизации областных онкологических диспансеров. На форуме пройдут и специальные сессии, посвященные вопросам финансирования в онкологии. Состоится правовой симпозиум, где будут обсуждены юридические аспекты взаимоотношения врачей и пациентов и наиболее острые на сегодня правовые проблемы лекарственного обеспечения больных. Пройдет круглый стол по паллиативной медицинской помощи, организованный Минздравом России.

— Что, на Ваш взгляд, ожидает российскую онкологическую службу в связи с реформами и, прежде всего, «погружением» ранее отдельного бюджетного финансирования высокотехнологичной медицинской помощи в систему ОМС?

— Этот вопрос пока находится на стадии становления, но такое погружение неизбежно. И такие преобразования не повысят качество специализированной онкологической медицинской помощи, не сделают ее более доступной, как и не повысят заинтересованность онкологов в профессиональном совершенствовании. Основная беда финансирования по линии ОМС — низкие тарифы, которые не покрывают расходы на высокотехнологичное

лечение. Мы надеемся, что хотя бы часть тарифов ОМС будет поднята, а некоторые виды медицинской помощи онкологическим больным продолжат субсидировать. Скорее всего, это будет происходить поэтапно.

Я вижу, сколько усилий прилагает Минздрав и департаменты здравоохранения нашего региона, чтобы в результате модернизации справиться со сложностями недофинансирования, в том числе и онкологической службы. Но одним учреждениям не под силу найти выход из этой сложнейшей ситуации. В большинстве своих направлений онкология становится все более дорогой отраслью медицины. Сегодня у государства стало меньше средств на такое лечение. Как сделать так, чтобы финансирование данного направления улучшилось или хотя бы сохранилось на прежнем уровне — вопрос, наверное, уже социальной политики, а не здравоохранения.

— А есть ли у профессионального сообщества онкологов и пациентских организаций возможности повлиять на государство так, чтобы оно в своей социальной политике внимательнее относилось к проблемам онкологических больных?

— Мне кажется, что и профессиональное сообщество онкологов России, и движения пациентов еще переживают период становления. Они уже активно обозначают существующие «болевые точки» в организации онкологической помощи, ищут пути их решения. Но о каких-то существенных достижениях здесь пока рано говорить. ●

Подготовил Александр Рылов



III Ежегодный конгресс  
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM)



**Золотой стандарт**  
Диагностики и лечения рака молочной железы

X Юбилейное  
мероприятие ROOM

8–10 сентября, 2016

Россия, г. Сочи, ул. Орджоникидзе, 17, отель «Hyatt Regency Sochi»

# Общая выживаемость больных раком молочной железы: время имеет значение

Согласно результатам исследований, опубликованным в передовой статье в журнале JAMA Oncology, показатель общей выживаемости больных раком молочной железы (РМЖ) напрямую зависит от временного интервала между постановкой диагноза и выполнением хирургического вмешательства, а также между операцией и началом проведения адъювантной химиотерапии.

Проф. Ричард Блейчер совместно со своими коллегами из онкологического исследовательского центра Фокс Чейз (Fox Chase Cancer Center, Филадельфия, США) проанализировал результаты двух независимых популяционных исследований, в которых приняли участие более 200 тыс. больных РМЖ. Он пришел к выводу, что все усилия медицинского персонала должны быть направлены на сокращение предоперационного периода, ведь от этого зависит продолжительность жизни больных.

Не менее важно и своевременно приступить к проведению адъювантной химиотерапии после операции, констатировала проф. Мариана Чавез МакГрегор совместно с коллегами из Онкологического центра Андерсона Техасского университета (The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Хьюстон, США). Специалисты проанализировали результаты популяционного наблюдательного исследования, в котором приняли участие 24843 больных, и пришли к выводу, что начало проведения адъювантной химиотерапии спустя 91 и более дней после выполнения операции снижает общую выживаемость больных РМЖ и выживаемость, зависящую непосредственно от заболевания.

## Ключевые моменты

- Чем больше был временной интервал между постановкой диагноза и выполнением хирургического вмешательства, тем ниже были показатели общей выживаемости больных РМЖ, а также выживаемости, зависящей непосредственно от заболевания.
- Каждое последующее увеличение временного интервала на 30 дней способствовало увеличению смертности на 9-10%.
- Начало проведения адъювантной химиотерапии спустя 91 и более дней от выполненной операции способствовало увеличению риска смерти на 35%, а риска смерти от РМЖ — на 27%.
- Чем больше был временной интервал до начала проведения адъювантной химиотерапии, тем ниже были показатели общей выживаемости и выживаемости, зависящей от заболевания больных РМЖ с тройным негативным фенотипом.

## Анализ общей выживаемости: пять временных интервалов

Роль временного интервала между постановкой диагноза РМЖ и выполнением операции была оценена с использованием информации о пациентах, зарегистрированных в медицинской базе данных программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) и национальной онкологической базе данных (NCDB) США. Из первой базы были взяты данные 94544 больных в возрасте  $\geq 66$  лет (медиана возраста составила 75,2 г.); из второй — данные 115790 больных в возрасте от 18 до 90 лет (медиана возраста составила 60,3 лет).

У всех участников исследования был выявлен инвазивный РМЖ с отсутствием признаков воспаления и метастазирования. Основным методом лечения всех больных на I этапе было хи-

рургическое вмешательство. Авторы исследования объяснили, что «анализ общей выживаемости был проведен с учетом периода времени, который прошел от момента постановки диагноза до выполнения операции (<30, 31–60, 61–90, 91–120 и 121–180 дней), а оценка выживаемости, зависящая от заболевания, проводилась каждые 60 дней».

## Более низкие показатели выживаемости

У 77,7% больных, зарегистрированных в медицинской базе данных программы SEER, операция была выполнена в течение 30 дней с момента постановки диагноза, но у 18,3% — на протяжении 31–60 дней, у 2,7% — в течение 61–90 дней, у 0,7% — в период 91–120 дней, а 0,5% пациентов ожидали операцию в течение 121–180 дней.

Чем больше времени проходило с момента диагностики заболевания до непосредственно выполнения операции, тем ниже были показатели общей выживаемости больных, так и выживаемости, зависящей от заболевания. Расчет проводился с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, особенностей онкологического заболевания и других факторов, оказывающих влияние на лечение. Каждое последующее возрастание временного интервала от момента диагностики заболевания до выполнения операции способствовало увеличению смертности на 9% (отношение рисков [ОР] 1,09; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,06–1,13;  $p < 0,001$ ).

По словам исследователей, значение временного интервала между постановкой диагноза и операцией для показателя общей выживаемости оказалось статистически значимым для больных с I (ОР 1,13; 95% ДИ, 1,08–1,18;  $p < 0,001$ ) и II стадиями заболевания (ОР 1,06; 95% ДИ, 1,01–1,11;  $p = 0,01$ ), но не было статистически значимым для больных с III стадией заболевания (ОР 1,06; 95% ДИ, 0,97–1,16;  $p = 0,17$ ). Увеличение данного промежутка времени на каждые 60 дней способствовало увеличению смертности больных непосредственно от данного заболевания. Последняя корреляция оказалась статистически значимой для больных с I стадией заболевания, но не была значимой для больных со II или III стадиями.

## Преимущества, сопоставимые с проведением стандартной терапии

В исследовании, проведенном на основании данных, представленных в NCDB, у 69,5% зарегистрированных больных операция была выполнена в течение 30 дней от момента постановки диагноза, но у 24,9% — на протяжении 31–60 дней, у 4,1% — в течение 61–90 дней, у 1,0% — в период 91–120 дней, а 0,5% пациентов ожидали операцию не менее чем 121–180 дней.

Согласно выводам исследователей, с каждым последующим интервалом времени во всей когорте больных риск смерти, независимо от ее причины, увеличивался на 10% (ОР 1,10; 95% ДИ 1,07–1,13;  $p < 0,001$ ). Значение временного интервала между постановкой диагноза и операцией для показателя общей выживаемости оказа-

лось статистически значимым для больных с I (ОР 1,16; 95% ДИ 1,12–1,21;  $p < 0,001$ ) и II стадиями заболевания (ОР 1,09; 95% ДИ 1,05–1,13;  $p < 0,001$ ), но не было статистически значимым для больных с III стадией заболевания (ОР 1,01; 95% ДИ 0,96–1,07;  $p = 0,64$ ).

Авторы исследования отмечают, что время между диагностикой заболевания и операцией — это предмет постоянного беспокойства больных злокачественными новообразованиями. Данный вопрос нередко обсуждается с хирургами во время консультации. Возможность сократить данный период позволит не только успокоить больных, но и снизить вероятность рецидива. Опираясь на полученные результаты настоящих исследований, врачи смогут ответить на вопросы больных, касающиеся роли времени в выполнении операции и его влиянии на исход заболевания. Несмотря на то что разница в абсолютных величинах в показателе пятилетней общей выживаемости была незначительной (по данным базы данных программы SEER и NCDB, 4,6 и 3,1% для операций, выполненных  $\leq 30$  дней и 91–120 дней от момента постановки диагноза соответственно), подобное преимущество сопоставимо с проведением стандартной терапии. Например, с учетом недавно утвержденного расширения показаний к применению тамоксифена с 5 до 10 лет. Почему же не задуматься о том, чтобы выполнять операцию как можно раньше, уменьшая и риск смерти при РМЖ, и затраты на лечение?

## Медиана времени до начала проведения химиотерапии — 46 дней

Роль временного интервала между операцией и началом проведения химиотерапии была оценена с использованием данных 24843 пациентов, занесенных в регистр онкологических заболеваний Калифорнии. У всех пациентов был диагностирован инвазивный РМЖ I–III стадии, и все они впоследствии прошли курс адъювантной химиотерапии. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 53 года. Авторы исследования объяснили, что за «промежуток времени до начала проведения химиотерапии был принят интервал между выполненным хирургическим вмешательством и введением первой дозы химиопрепаратов в адъювантном режиме, а проведение химиотерапии считалось отсроченным, если прошло 91 и более дней от даты выполненной операции».

У половины пациентов химиотерапия была начата в течение 31–60 дней от момента выполнения операции, но лишь у 21% она была начата в течение 31 дня. У 19,2% больных ее стали проводить в течение 61–90 дней от дня операции и у 9,8% — спустя 91 и более дней. Медиана времени от момента выполнения операции до начала проведения химиотерапии составила 46 дней. При сравнении больных с различными стадиями заболевания оказалось, что у пациентов с I стадией заболевания начало проведения химиотерапии откладывали чаще всего. Сравнение пациентов было проведено с больными II и III стадиями, а также больными

РМЖ с тройным негативным фенотипом. Подобную закономерность авторы исследования объяснили тем, что «данные группы больных характеризуются более неблагоприятным прогнозом».

## У больных РМЖ с тройным негативным фенотипом показатели выживаемости хуже

Согласно данным исследования, различия в неблагоприятном исходе между группами больных, начавших получать химиотерапию в течение 31 дня от момента выполнения операции и в течение 31–60 или 60–90 дней, не было. У пациентов, начавших получать адъювантную химиотерапию спустя 91 и более дней от момента выполнения операции, на 34% увеличивался риск смерти (ОР 1,34; 95% ДИ 1,15–1,57) и на 27% увеличивался риск смерти от РМЖ (ОР 1,27; 95% ДИ 1,05–1,53). При проведении подгруппового анализа в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ оказалось, что чем больше был временной интервал до начала проведения адъювантной химиотерапии, тем ниже были показатели общей выживаемости (ОР 1,53; 95% ДИ 1,17–2,00) и выживаемости, зависящей от заболевания (ОР 1,53; 95% ДИ 1,17–2,07), больных РМЖ с тройным негативным фенотипом.

Авторы исследования признают, что в повседневной клинической работе существуют факторы, которые влияют на дату начала проведения химиотерапии, и в большинстве случаев временные рамки определяются сопутствующими заболеваниями или послеоперационными осложнениями. Многие также зависят от рекомендаций химиотерапевта и всей мультидисциплинарной команды специалистов. Кроме того, определенную роль играют предпочтения пациента, которые не учитывались до проведения подобных исследований.

## Значение этнического происхождения и расы больных: «Тревожные» результаты

При анализе информации, представленной в медицинской базе данных программы SEER и регистре онкологических заболеваний Калифорнии, был выявлен ряд факторов, ставших причинами несвоевременного проведения лечения. Основными из них были латиноамериканское происхождение и негроидная раса больных. И хотя данные результаты не могут не беспокоить, они не стали неожиданными и новыми. В большинстве ранее проведенных исследований именно у представителей малых/этнических групп чаще всего наблюдалось несвоевременное проведение лечения. Аналогичная ситуация отмечается в отношении больных РМЖ, имеющих низкий социально-экономический статус. Длительные временные интервалы могут быть одной из причин того, что в группах «непривилегированных» больных РМЖ показатели выживаемости ниже по сравнению с другими пациентами. ●

**Источник:** Charlotte Bath. Shorter delays between diagnosis, surgery and chemotherapy initiation may improve survival in breast cancer. The ASCO POST; published online 14 April, 2016.

# Профилактика и лечение миелотоксичности: современный взгляд сегодня

Миелотоксическое действие химиопрепаратов зачастую приводит к развитию жизнеугрожающих состояний, таких как фебрильная нейтропения, инфекционные осложнения, анемия. Нежелательные явления способны не только изменить запланированную интенсивность терапии, в несколько раз повысив затраты на лечение, но и снизить качество жизни пациентов. О том, как избежать этих осложнений, а также о современных методах решения проблемы журналисту ОС рассказала Татьяна Юрьевна Семиглазова.

**Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА**

Д.м.н., заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России



— Татьяна Юрьевна, каковы наиболее серьезные последствия нежелательных явлений, связанных с миелотоксичностью?

— Наиболее частые проявления миелотоксичности — нейтропения и анемия. Глубокая нейтропения нередко влечет за собой развитие фебрильной нейтропении и инфекции, быстро прогрессирующей в отсутствие адекватной терапии, а также ряд серьезных последствий, в том числе и для жизни самого больного. Во-первых, это снижение расчетной дозы препаратов из-за стремления врачей избежать подобных осложнений, впоследствии подобная тактика может отразиться на показателях выживаемости. Во-вторых, увеличивает стоимость лечения за счет продления времени госпитализации, в ряде случаев в палате отделения интенсивной терапии и реанимации, дополнительных диагностических и лечебных процедур и применения сопроводительной терапии, включающей антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты. И, в-третьих, подобные серьезные нежелательные явления значительно снижают качество жизни больных.

Необходимо отметить и тот факт, что химиотерапия (ХТ), включающая антрациклиновые антибиотики и таксаны — основа неoadъюван-

## Фармакоэкономический анализ

С точки зрения фармакоэкономического анализа\* профилактика ФН липэгфилграстимом по сравнению с другими препаратами Г-КСФ (пэгфилграстим, филграстим, ленограстим) предпочтительна к применению, так как позволяет повысить число пациентов, успешно ответивших на профилактику ФН при снижении затрат по сравнению с другими препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

\*Куликов А.Ю., Угхерелидзе Д.Т., Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Фармакологический анализ применения препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации. Фармакоэкономика: теория и практика. Том 4, №1, 2016. стр. 188-194

ной (предоперационной) или адъювантной терапии больных раком молочной железы (РМЖ), наиболее сильно угнетает кроветворение. При этом важно отметить, что проведение профилактической химиотерапии пациентам не должно приводить к более серьезным последствиям, чем проявления самой болезни.

Более того, фебрильная нейтропения, будучи жизнеугрожающим состоянием, способна повлиять и на качество проводимой терапии. Однако я считаю, что редукция запланированных доз препаратов у пациентов, у которых мы ожидаем полного излечения, при современ-

ном уровне развития химиотерапевтической помощи недопустима.

— Какие сегодня существуют способы предотвращения развития дозолимитирующей токсичности?

— В клинике сегодня широко используют миелоцитокины (Г-КСФ и ГМ-КСФ), которые стимулируют лейкопоз, вызывая пролиферацию зрелых клеток миелоидного ростка кроветворения. В большинстве своем эксперты различных международных сообществ рекомендуют профилактическое назначение КСФ-большим, у которых проводимая терапия ассоцииро-

вана с высоким (более 20%) риском развития фебрильной нейтропении. Иными словами, рутинное использование Г-КСФ для лечения фебрильной и афебрильной нейтропении не рекомендуется. Чаще всего их назначают пациентам, для которых принципиально важно поддерживать относительную дозовую интенсивность режима ХТ (dose-dense therapy). Я уже упоминала, что режимы, которые предусматривают введение препаратов с укороченными за счет использования Г-КСФ интервалами, используются в качестве нео- и адъювантной терапии РМЖ. Однако, к сожалению, здесь есть и свои недостатки.

**Новый Г-КСФ**

**ЛОНКВЕКС** (липэгфилграстим) — **НОВЫЙ ГЛИКОПЭГИЛИРОВАННЫЙ Г-КСФ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ.**

**ЗАПЛАНИРОВАННЫЙ ЦИКЛ ХИМИОТЕРАПИИ**

ОТМЕНЕН									
ОТЛОЖЕН									
ПО РАСПИСАНИЮ*									

\* В обеих группах пациентов с раком молочной железы, получающих г-КСФ (липэгфилграстим, пэгфилграстим), химиотерапия была проведена в полном соответствии с протоколом.

**Г-КСФ длительного действия для быстрого восстановления АЧН\*\*1**

**ЛОНКВЕКС**  
липэгфилграстим 6 мг

Среднее время до восстановления АЧН после 1 цикла химиотерапии составило 5,9 дня (СО ±3,4) у 94 пациентов\*\*\*, получивших 6мг липэгфилграстима в течение 24 часов от момента завершения химиотерапии.  
\*\* АЧН: абсолютное число нейтрофилов.  
\*\*\* Популяция пациентов, выполнивших условия протокола исследования.

1. Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC cancer 2013;13:386.

Препарат рецептурного отпуска

**НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛОНКВЕКС**



**20 лет в России**  
улучшая здоровье людей,  
мы делаем их счастливыми

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: Россия, 115054, Москва, ул.Валовая, д.35, Тел: +7 495 644-22-34, Факс: +7 495 644-22-35/36 www.teva.ru

## Показатели эффективности пролонгированных форм Г-КСФ

В ходе двойного слепого рандомизированного исследования III фазы сравнивали эффективность и безопасность липэгфилграстима и пэгфилграстима после химиотерапии (ХТ) в составе доксорубин/доцетаксел в группе больных РМЖ, ранее не получавших ХТ. Исследование статистически было спланировано так, чтобы подтвердить гипотезу о сопоставимом эффекте липэгфилграстима в сравнении с пэгфилграстимом. Пациенты с РМЖ II, III или IV фазой и абсолютным числом нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  были распределены в две группы: 1-я группа получала липэгфилграстим 6 мг подкожно (n=101); 2-я — пэгфилграстим (n=101) на второй день каждого 21-дневного цикла ХТ (четыре цикла максимум). Основным оцениваемым критерием эффективности была длительность тяжелой нейтропении во время 1-го цикла ХТ. При сравнительном анализе полученных результатов средняя продолжительность тяжелой нейтропении после каждого цикла ХТ, частота развития тяжелой нейтропении, а также фебрильной нейтропении значительно различались. Вместе с тем, авторы отметили более быстрое восстановление АЧН  $> 2,0 \times 10^9$  у пациентов, получивших липэгфилграстим, по сравнению с группой пациентов, у которых был использован пэгфилграстим (семь и восемь дней соответственно; p = 0,0026). Частота и интенсивность нежелательных явлений в анализируемых группах также существенно не различались.

Bondarenko I., Gladkov O.A., Elsaesser R. et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer 2013;13:386.

## Эпоэтин-тета в лечении анемии у пациентов, получающих химиотерапию

В России были проведены два исследования, изучающих клинический эффект эпоэтина-тета у пациентов, получающих ХТ на основе препаратов платины или без них.

В 1-м исследовании пациенты вместе с ХТ на основе препаратов платины получали в течение 12 нед эпоэтин-тета ( $n = 76$ ; стартовая доза 20 000 МЕ один раз в неделю, эпоэтин-бета ( $n = 73$ ; 450 МЕ/кг) три раза в неделю или плацебо ( $n = 74$ ). Исследование продемонстрировало, что эпоэтин-тета превосходит действие плацебо (65,8 против 20,3%,  $P < 0,0001$ ), равно как и эпоэтин-бета (71,2 против 20,3%,  $P < 0,0001$ ).

Во 2-м исследовании пациенты вместе с ХТ, не содержащей препараты платины, в течение 12 нед получали эпоэтин-тета ( $n = 95$ ; стартовая доза 20 000 МЕ один раз в неделю) или плацебо ( $n = 91$ ). Эпоэтин-тета показал большую эффективность, чем плацебо (72,6 против 25,3%,  $P < 0,0001$ ). Встречаемость нежелательных явлений в обеих группах была приблизительно одинакова (артериальная гипертензия 8,4 против 1,1% в группе эпоэтина-тета и плацебо соответственно).

В конце 2016 г. ожидается коммерческая доступность препарата в Российской Федерации, что позволит существенно расширить возможности современных онкологов в части проведения поддерживающей терапии у больных злокачественными новообразованиями, которые проходят ХТ. И как следствие – добиться улучшения качества жизни пациентов.

Tjulandin SA, et al. Arch Drug Inf. 2010;3(3):45-53; Tjulandin SA, et al. Arch Drug Inf. 2011;4(3):33-41.

### — И каковы же они?

— Классические миелоцитокны требуют ежедневного применения, в этом заключаются большие неудобства. Необходимость вводить препарат каждый день создает ряд проблем как для медицинского персонала, так и для пациента.

К тому же, стоимость лечения значительно возрастает, в том числе и за счет увеличения количества проведенных койко-дней. Все эти причины привели к тому, что сейчас много

внимания уделяют разработке пролонгированных форм Г-КСФ.

### — Расскажите, пожалуйста, немного про эти препараты.

— На данный момент наиболее известны два препарата, полученные путем пегилирования и гликопегилирования молекулы филграстима, — пэгфилграстим и липэпфилграстим соответственно. Каждый из этих препаратов требует однократного введения на каждый цикл ХТ. Следовательно, они уже не причиняют не-

удобства пациенту и персоналу, о чем я говорила ранее.

Среди научного сообщества были опасения в отношении риска избыточной стимуляции гемопоза и сопутствующих осложнений. Дело в том, что вся доза пролонгированных Г-КСФ вводится одномоментно, в то время как классические миелоцитокны можно отменить практически в любой момент. Однако опасения не подтвердились. Были и сообщения о возможном образовании анти-ПЭГ-антител, вызванном применением технологии пегилирования. Но, насколько мне известно, их опровергли.

### — Анемия — еще один частый случай гематологической токсичности. Какие методы лечения анемии у онкологических пациентов с диссеминацией опухолевого процесса предпочтительнее сегодня?

— Коррекция тяжелой степени анемии у онкологических пациентов с диссеминацией опухолевого процесса с помощью гемотрансфузии по-прежнему остается значимой опцией. Что касается препаратов — стимуляторов эритропоэза, то, пожалуй, подход к назначению таких препаратов я бы назвала строго индивидуальным.

Я полагаю, что стимуляторы эритропоэза в первую очередь следует назначать пациентам с метастатической болезнью. Как правило, это пациенты, предлеченные и имеющие вы-

раженную анемию смешанного генеза, которая почти всегда клинически значима и сопровождается астенией, когда больные не могут встать с постели без усилий, с одышкой в покое, сердцебиением и расстройством сна. Основные жалобы больных в такой клинической ситуации — сами симптомы анемии.

Возвращаясь к вопросу повышения качества жизни данной категории больных, следует отметить, что для коррекции анемии более целесообразно применять препараты, которые не требуют длительной или дополнительной госпитализации. В идеале — это лекарственные средства, которые больные могут применять самостоятельно в амбулаторных условиях, то есть попросту дома, после предварительного обучения медицинским персоналом. Именно к таким препаратам можно отнести эпоэтин-тета, обладающий лекарственной формой, пригодной для подкожного введения с более низкой стартовой дозировкой (20 000 МЕ подкожно один раз в неделю), по сравнению с эпоэтином-бета.

Но напоминаю, что, как и все стимуляторы эритропоэза, эпоэтин-тета необходимо применять вместе с препаратами железа, строго контролируя показатели крови; кроме того, предварительно необходимо исключить и другие причины, способные вызывать развитие анемии: дефицит витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты. ●

Подготовила **София Меньшикова**

Подготовлено по заказу компании ООО «Тева», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. EPOR-RU-00035-DOK-01062018

## НОВОСТИ



# Как уровень витамина D влияет на риск развития некоторых онкологических заболеваний

Ученые из Калифорнийского университета пришли к выводу, что более высокий уровень витамина D в крови снижает риск развития злокачественных новообразований более чем на 65%. Данные исследования опубликованы в журнале PLOS ONE в апреле 2016 г.

Еще в 80-х гг. XX в. исследователями было замечено, что дефицит витамина D может быть связан с онкологическими заболеваниями. Такое предположение было сделано на основе данных о повышенном уровне смертности от рака толстой кишки среди населения северных широт США, где наблюдается дефицит естественного солнечного света. В ходе нескольких эпидемиологических исследований была обнаружена обратная связь между сывороточной концентрацией 25-гидроксивитамина D (25[OH]D) и риском развития многих типов злокачественных новообразований (ЗНО), таких как рак молочной железы (РМЖ), рак толстой кишки и рак предстательной железы.

Группой ученых из Калифорнийского университета, Сан-Диего, во главе с доктором Седриком Гарландом был проведен суммарный анализ рандомизированного клинического и проспективного когортного исследований. Целью такого анализа стало более точное определение связи между концентрацией 25[OH]D и ри-

ском развития инвазивных ЗНО, за исключением рака кожи, среди женщин в возрасте 55 лет и старше, но в более широком диапазоне концентрации 25[OH]D по сравнению с ранее проведенными исследованиями.

В первом клиническом, популяционном, двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном группой Джоан Лаппе (Joan Larpe et al. Am J Clin Nutr. 2007), приняли участие 1169 женщин. Участницы были разделены на три группы: 1-я группа получала препарат кальция и витамин  $D_3$  в концентрации 1000 МЕ; 2-я — препарат кальция и плацебо витамина D; 3-я (контроль) — плацебо кальция и плацебо витамина D. У женщин, принимавших витамин  $D_3$ , медиана концентрации 25[OH]D составила 30 нг/мл.

В другом проспективном популяционном исследовании (группа GrassrootsHealth) приняли

участие 1135 волонтеров, которым было предложено выбрать дозировку витамина D самостоятельно. В результате на фоне приема витамина медиана концентрации 25[OH]D в этой группе была выше и составила 48 нг/мл. Средний возраст 2304 участниц объединенного исследования составил 64 года. Женщин обследовали каждые 6 мес.

За период наблюдений (медиана 3,9 года) у 58 участниц эксперимента из обеих групп исследования было диагностировано онкологическое заболевание (48 из группы Лаппе и 10 из группы GrassrootsHealth). Наиболее распространенным диагнозом был РМЖ, на долю которого пришлось 43% всех ЗНО в объединенной группе. После корректировки данных по возрасту, индексу массы тела, статусу курения и приему препаратов кальция заболеваемость ЗНО составила 1020 случаев на 100 тыс. человек в год в группе Лаппе и 722 на 100 тыс. человек в год в когорте GrassrootsHealth.

Как утверждают исследователи, заболеваемость ЗНО значительно ниже у женщин с более высоким уровнем 25[OH]D в сыворотке крови (уровень  $\geq 40$  нг/мл). У участниц исследования с концентрацией 25[OH]D в сыворотке крови  $\geq 40$  нг/мл относительный риск развития инвазивных онкологических заболеваний был на 67% ниже, чем у женщин с концентрацией ниже 20 нг/мл (ОР0.33; 95% ДИ, 0,12–0,90).

Однако, по мнению многих экспертов, связь между концентрацией витамина D или содержанием его в пище и риском развития ЗНО до конца не изучена. Более того, существует ряд исследований, показавших повышение риска развития некоторых видов опухолей при концентрации витамина D в крови выше 40 нг/мл. Хотя и эти результаты остаются спорными. В любом случае для уверенности в безопасности приема высоких доз витамина D с целью профилактики развития ЗНО необходимы дальнейшие исследования. ●

# Успехи и проблемы в лечении радиоiod-рефрактерного рака щитовидной железы

До недавнего времени возможности лечения дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к радиоiodтерапии, практически отсутствовали, однако благодаря новым таргетным препаратам из группы ингибиторов тирозинкиназ удалось добиться подлинного прорыва в лечении этого заболевания. Об этом — в интервью с Юрием Марковичем Бычковым.

## Юрий Маркович БЫЧКОВ

К.м.н., заведующий отделением дневного стационара, заведующий группой противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» (РНЦРР)



### — Юрий Маркович, рак щитовидной железы (РЩЖ) — это ведь редкая опухоль?

— Так оно и есть, но сейчас этот рак встречается все чаще: за последние 10 лет в нашей стране заболеваемость здесь увеличилась примерно на 20%. В мире ежегодно выявляется около 215 тыс. новых случаев РЩЖ, в России — более 10 тыс. Самой частой разновидностью РЩЖ считается дифференцированный рак (ДРЩЖ), на долю которого приходится 85–90% опухолей данной локализации. По гистологическому строению ДРЩЖ представляет собой папиллярную или фолликулярную аденокарциному. Примерно в 85–90% случаев заболевание обнаруживаются на ранних стадиях, при которых 10-летняя выживаемость может достигать 80–85%. У остальных 10–15% больных при постановке диагноза уже имеются отдаленные метастазы в легкие, кости, лимфатические узлы (ЛУ), мозг, печень, надпочечники. Выживаемость пациентов с распространенным ДРЩЖ значительно хуже — лишь 50% больных живут 10 лет.

### — С чего начинается лечение ДРЩЖ?

— Вне зависимости от метастазов, это два вида операций. Гемитиреоидэктомия проводится у больных моложе 40 лет, если опухоль имеет размер до 1 см, не выходит за пределы железы и нет признаков метастазирования в ЛУ и другие органы. У пациентов более старшего возраста и при более распространенных опухолях выполняется тиреоидэктомия, но с сохранением паращитовидных желез. Однако даже после качественно выполненных операций, где было подтверждено, что опухоль не выходила за пределы железы, примерно у 10–20% больных возникает рецидив.

### — Какие существуют варианты в случае метастатического ДРЩЖ?

— Всем больным с метастазами ДРЩЖ и подозрением на них необходима терапия радиоактивным йодом (РЙТ). Эта терапия основана на избирательной концентрации и длительном удержании йода опухолевой тканью, в результате чего большая часть дозы радиоактивного йода накапливается в злокачественных клетках, с минимальным повреждением окружающей ткани. Проведение РЙТ подразумевает госпитализацию в специализированное отделение. Радиоактивный йод выводится из организма в течение трех недель. Терапия йодом применяется для лечения отдаленных метастазов, при подозрении на их наличие по дан-

ным скинтиграфии, а также с адьювантной целью. Это высокоэффективное лечение применяется все шире. Я и мои коллеги по РНЦРР имеем уже пятилетний опыт такого лечения, за последнее время мы принимаем ежегодно около 1,5 тыс. подобных пациентов.

### — Всем ли больным, страдающим ДРЩЖ с отдаленными метастазами, помогает лечение радиоактивным йодом?

— Длительный ответ наблюдается у большинства больных, до 70% живут без прогрессии 10 лет и более. После этого срока больные считаются излеченными, поскольку рецидивы у этих людей встречаются крайне редко. Однако у 30% терапия оказывается неэффективной. Отмечается прогрессирование в процессе такого лечения или вскоре после него.

Пациентов, у которых развилась резистентность к РЙТ, пытались лечить химиопрепаратами, но все они оказались малоэффективными. Прорыва в лечении удалось достичь только в последнее десятилетие благодаря использованию таргетных препаратов.

### — Расскажите, пожалуйста, подробнее об этих лекарствах.

— Итак, безальтернативными средствами в терапии радиоiod-резистентного ДРЩЖ — условимся дальше называть эту болезнь йодрезистентным РЩЖ — сегодня признаны мультикиназные ингибиторы (МКИ). Как и для других опухолей, для РЩЖ характерна целая палитра драйверных мутаций с вовлечением нескольких сигнальных путей. Поэтому преимуществом лекарств из этой группы становится их перекрестный блокирующий эффект по отношению к рецепторам, задействованным в ангиогенезе, пролиферации эпидермальных клеток, фибробластов и ряда других.

” Прорыва в лечении йодрезистентного РЩЖ удалось достичь только в последнее десятилетие благодаря использованию таргетных препаратов.

Таким образом реализуется противоопухолевый эффект, например, используемых для лечения различных опухолевых заболеваний гефитиниба, эрлотиниба, сорафениба, ленватиниба и других. Первым среди таргетных препаратов для лечения РЩЖ в 2014 г. начал

использоваться сорафениб, а затем и ленватиниб. Результаты клинического исследования SELECT, где ленватиниб использовался для лечения йодрезистентного РЩЖ, оказались настолько убедительными, что в феврале 2015 г. FDA в приоритетном порядке зарегистрировало ленватиниб по данному показанию. В конце 2015 г. лекарство разрешили к применению и в России.

### — Какие результаты были получены в рамках исследования SELECT?

— В этом плацебо-контролируемом рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании III фазы участвовали 392 пациента с йодрефрактерным РЩЖ. 261 больной получал ленватиниб в дозе 24 мг ежедневно, а 131 человек — плацебо. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичные конечные точки включали частоту ответа, общую выживаемость (ОВ) и безопасность. В группе ленватиниба медиана ВБП составила 18,3 мес, а в контрольной группе — 3,6 мес. На фоне терапии ленватинибом полная регрессия опухоли наблюдалась у 1,5% больных, а частичный ответ — у 63%. В группе же плацебо были только частичные ответы у 1,5% пациентов.

Таким образом, у пациентов с прогрессирующим рефрактерным РЩЖ, получавших ленватиниб, медиана ВБП была на 15 мес больше, чем в группе контроля. Этот срок оказался более продолжительным по сравнению с результатами, полученными в рамках других исследований, где пациенты с этим же заболеванием получали другой мультикиназный ингибитор сорафениб.

### — Значит, ленватиниб — самый эффективный на сегодня таргетный препарат в борьбе с йодрефрактерным РЩЖ?

— Поскольку активность ленватиниба и сорафениба, который в нашей стране был зарегистрирован для лечения рефрактерного РЩЖ весной 2014 г., еще не сопоставлялась напрямую ни в одном сравнительном исследовании, некорректно говорить, что какое-то лекарство эффективнее или безопаснее другого. Дизайн исследований, где изучались эти препараты, был неодинаковым, но близкий. В клиническом исследовании сорафениба у больных с йодрефрактерным РЩЖ медиана ВБП на фоне лечения этим лекарством составила 10,8 против 5,8 мес в контрольной группе (плацебо). А частота частичных ответов — 12%, по сравнению с 0,5% в контрольной группе. Итак, ленватиниб и сорафениб в своих, подчеркну, собственных клинических исследованиях показали заметно отличающиеся результаты. Это можно связать как с различным дизайном этих работ, так и с разными молекуляр-

ными мишенями в опухолевых клетках, которым адресовано действие обоих препаратов. — Назначались ли эти лекарства персонализировано, в зависимости от характера обнаруженных у пациентов мутаций в клетках опухоли?

— Наши знания о мутациях, вовлеченных в канцерогенез РЩЖ, пока не хватает для того, чтобы назначать здесь таргетную терапию избирательно, на основании молекулярно-генетических тестов. В этом направлении сейчас идут исследования. Думаю, уже в ближайшем будущем профиль генетических нарушений в клетках данной опухоли станет для нас понятнее, что позволит индивидуализировать лечение ленватинибом и сорафенибом. Это не только повысит эффективность терапии, но и, возможно, обозначит для каждого препарата свою зону компетенции в борьбе с йодрефрактерным РЩЖ. В результате ленватиниб и сорафениб будут вносить каждый свой вклад в лечение этого рака и смогут выступать в роли взаимодополняющих эффекты друг друга препаратов.

### — А удалось ли в исследовании SELECT достичь вторичной конечной точки — медианы ОВ?

— Не удалось. Медиана выживаемости еще не достигнута, причем в обеих группах. Причина — в рамках исследования разрешился cross-over: после подтверждения прогрессирования заболевания пациентам группы плацебо разрешался перевод на терапию ленватинибом. В результате 95% пациентов (109 из 114) группы плацебо также получали лечение ленватинибом.

” Подтвержденная результативность терапии ленватинибом после предшествующего назначения других МКИ имеет особую клиническую ценность.

Также напомним, что это исследование было задумано как очень жесткая и строгая проверка эффективности ленватиниба. Все больные на момент включения в это исследование имели подтвержденное прогрессирование заболевания, иначе говоря, страдали высокоагрессивной формой рака. Увеличение медианы ВБП в случае применения ленватиниба наблюдалось в том числе и в большой подгруппе пациентов (25%), ранее получивших лечение со-

рафенибом и другими противоопухолевыми таргетными препаратами. Тем не менее ленватиниб показал выраженный противоопухолевый результат. Подтвержденная результативность терапии ленватинибом после предшествующего назначения других МКИ имеет особую клиническую ценность.

Напомню о все более широком применении МКИ у пациентов с рефрактерным РЩЖ, соответственно и об увеличении числа больных, которые приобрели устойчивость к МКИ. И еще одна особенность этого исследования. Большинство пациентов, которые получали плацебо, затем перекрестно перешли на лечение ленватинибом. Такое лечение все же приводило к небольшому увеличению ОБ, но это изменение оказалось статистически незначимым. Вполне возможно, что перекрестный переход

с плацебо на лечение ленватинибом мог исказить анализ выживаемости. Этот недостаток авторы исследования пытались устранить при помощи специального скорректированного анализа. Но вероятно, что указанная коррекция не устранила возникшее искажение при статистической обработке данных. Тем не менее результаты исследования SELECT позволяют надеяться, что ленватиниб может улучшить ОБ больных рефрактерным РЩЖ. Сейчас продолжаются длительные наблюдения за больными — участниками этого исследования. Думается, что они подтвердят это предположение.

**— Применяете ли Вы ленватиниб в Вашей клинической практике?**

— Хотя этот препарат сейчас только начинает применяться в России, у меня уже есть 9-месячный опыт терапии ленватинибом в дозе 24 мг

в сутки у пациентки 62 лет, у которой диагноз рефрактерного РЩЖ был поставлен в августе 2015 г. Еще до официальной регистрации лекарства в России компания «Эйсай» поставляла лекарство для этой женщины рамках программы расширенного доступа по специальному решению Минздрава России. У данной пациентки удалось достичь стойкой ремиссии заболевания, частичной регрессии метастазов в легких и рецидивного очага в щитовидной железе. Ленватиниб имеет предсказуемый и корректируемый профиль нежелательных явлений, тем не менее они имеют место. Однако наша пациентка переносит лечение достаточно легко, активно участвуя в жизни своей семьи и путешествуя по миру.

**— Велика ли вероятность, что и у многих других больных с введением этого препа-**

**рата в более широкую практику появится надежда на увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества?**

— Убежден, что у этого препарата большое будущее. Правильным и очень полезным решением для пациентов было включение ленватиниба и сорафениба в рекомендации 2015 г. NCCN (Национальная онкологическая сеть, США). При этом ленватиниб рекомендован экспертами NCCN в качестве предпочтительного препарата для лечения резистентного ДРЩЖ, учитывая значимые результаты, полученные в рамках исследования SELECT. Очень хотелось бы, и здесь я выражаю мнение многих моих коллег, которые лечат таких пациентов, чтобы ленватиниб с теми же показаниями был бы включен и в российские рекомендации. ●

Подготовил Леонид Кириллов

НОВОСТИ

# Аспирин поможет предотвратить колоректальный рак

Служба профилактики США (US Preventive Services Task Force, USPSTF) рекомендует аспирин не только для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, но и колоректального рака. Новые данные с подробным описанием профилактических свойств ацетилсалициловой кислоты опубликованы в *Annals of Internal Medicine* в апреле 2016 г.

Согласно рекомендациям USPSTF, аспирин следует применять в низких дозах (≤100 мг/сут) в течение по крайней мере 10 лет. Ежедневный прием препарата способен предотвратить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и колоректального рака и показан людям в возрасте от 50 до 69 лет, имеющим ≥10% и 10-летний риск ССЗ и не имеющим повышенного риска кровотечений. Однако следует учитывать, что это также увеличивает риск развития желудочно-кишечного кровотечения и геморрагического инсульта. Решение о назначении препарата должно быть индивидуальным и обязательно согласовано с врачом.

Как известно, аспирин помогает предотвратить ССЗ благодаря своей способности подавлять агрегацию тромбоцитов. Это способствует

уменьшению гипоксических повреждений сердца и тканей мозга. Механизм предотвращения развития колоректального рака пока до конца не ясен, но, предположительно, это может быть результатом противовоспалительного действия аспирина.

Перед публикацией финальной версии рекомендаций USPSTF, исследователи провели анализ трех систематических обзоров о возможной пользе и вреде ацетилсалициловой кислоты в качестве первичной профилактики ССЗ и колоректального рака. Учитывался возраст и пол пациентов, которые принимали препарат, а также риск развития ССЗ. В результате рабочая группа USPSTF пришла к выводу, что в случае раннего начала приема препарата в возрасте от 40 до 69 лет аспирин оказы-

вает максимальную пользу для большинства мужчин и женщин. Среди важных показателей — отсутствие повышенного риска кровотечений (таких как наличие в истории болезни язв желудочно-кишечного тракта, недавнее кровотечение или прием лекарств, повышающих риск кровотечений).

Также было показано, что долгосрочный режим приема аспирина способен увеличить продолжительность жизни как у мужчин, так и у женщин при условии начала приема препарата в возрасте 40–49 лет, а для пациентов с повышенным риском ССЗ — в возрасте 60–69 лет. Однако, как утверждают ученые, для лиц старше 70 лет, у которых 10-летний риск ССЗ составляет 20% или менее, польза от приема аспирина не превышает вреда.

В ходе исследования также было выявлено, что в текущей практике только около 41% пациентов без противопоказаний к терапии ацетилсалициловой кислотой и с повышенным риском развития ССЗ получают назначение приема аспирина от врача. Среди лиц старше 65 лет, которые получили такое назначение, рекомендациям следовало 80%.

По данным ученых, в 2011 г. в США причиной половины всех смертей были заболевания сердца, инсульт или злокачественные новообразования (ЗНО). В то же время опухоль толстой кишки становится одной из ведущих причин смерти от рака в Америке. Поэтому поиск средств эффективной профилактики ССЗ и ЗНО в настоящее время — задача номер один. ●



## КАЛЕНДАРЬ ОНКОЛОГА мобильное приложение

### НОВЫЙ УРОВЕНЬ ПЛАНИРОВАНИЯ

- ✓ все события в области онкологии в одном календаре
- ✓ быстрый поиск, индивидуальные настройки и фильтры
- ✓ возможность получения уведомлений
- ✓ приложение абсолютно бесплатно

Available on the iPhone Google play

# Циркулирующие опухолевые биомаркеры. Новый вектор развития персонализированной ОНКОЛОГИИ

Персонализированные подходы к лечению онкологических заболеваний, индивидуализация лечения — наиболее «горячая» тема современной онкологии. О том, какие перспективы сулит применение циркулирующих опухолевых биомаркеров в рамках персонализированной онкологии и какие изменения их внедрение означает для рутинной онкологической практики уже сегодня, рассказывает заведующий отделением хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, к.м.н. Владимир Константинович Лядов.

## Владимир Константинович ЛЯДОВ

К.м.н., заведующий отделением хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России



— Владимир Константинович, сегодня онкологи все больше говорят о развитии персонализированной онкологии. Что означает это понятие?

— Персонализированный подход в онкологии означает выбор метода лечения или лекарственного средства на основании индивидуальных молекулярно-генетических, иммунологических, биохимических особенностей пациента. Но перед тем, как обсуждать возможности данной концепции, нужно обратиться к истории развития онкологии в последние десятилетия. Во второй половине XX в. онкология пережила методологическую революцию. От индивидуального подбора лечения, основанного на мнении врача, мы перешли к доказательной медицине.

Благодаря множеству сравнительных рандомизированных исследований стало возможным органосохраняющее лечение, например при раке молочной железы, шейки матки, анального канала. Было доказано, что нередко в выполнении калечащих операций нет необходимости, а комбинация различных методов лечения во многих ситуациях имеет значительное преимущество над монотерапией. Именно разработка стандартов лечения с доказанной эффективностью стала самым большим достижением того периода, позволившим резко повысить выживаемость и качество жизни огромных групп пациентов.

Но очень скоро стало понятно, что доказательная медицина, основанная на статистическом анализе результатов лечения больших когорт больных, далеко не всегда позволяет определить оптимальный вариант лечения для индивидуального пациента.

— А нет ли здесь парадокса? Персонализированность онкологии «родилась» из стандартизации?

— Именно так. После внедрения доказательных стандартов лечения выяснилось, что дальнейшее движение вперед возможно лишь в том случае, если в рамках сформированных групп пациентов мы научимся выявлять индивидуальные особенности больных. По сути, персонализированная онкология — это «настройка» к доказательной медицине, возможность в рамках существующих стандартов варьировать лечение в зависимости от особеннос-

тей пациента и специфики его опухоли. В некотором смысле персонализированная концепция лечения означает отход от жесткого следования стандарту. Но это возможно лишь при наличии доказанных сведений о большей эффективности персонализированного подхода в сравнении со стандартизованным. И именно здесь кроется главная трудность в развитии персонализированной онкологии, поскольку подобные масштабные исследования требуют больших коллективных усилий, финансовых затрат, времени. Несмотря ни на что, именно широкое внедрение персонализированных технологий представляется наиболее «горячей» темой в онкологии, сменой парадигмы лечения пациента.

— О каких новых технологиях идет речь?

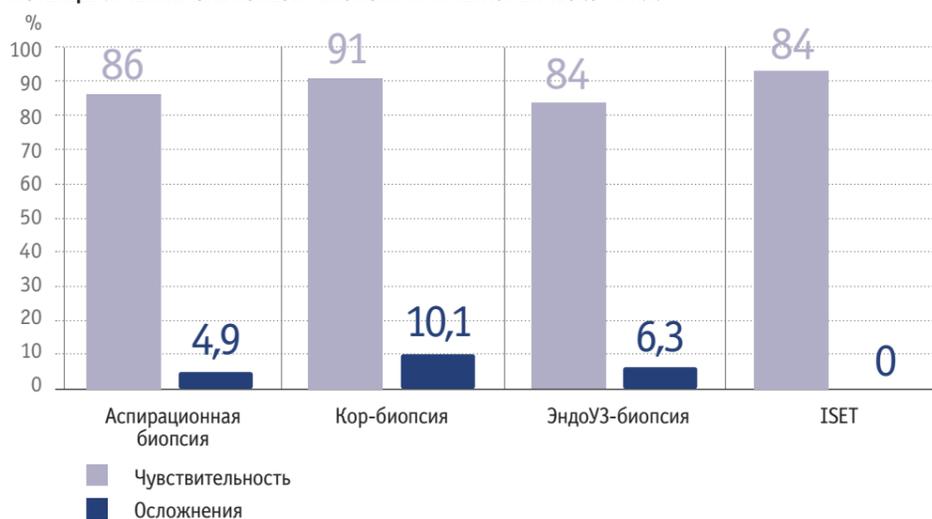
— Появились технологии, позволяющие быстро и точно анализировать генетические изменения, ведущие к развитию опухоли у конкретного пациента. Все больше появляется высокоспецифичных маркеров, таких как циркулирующие в кровотоке опухолевые клетки, ДНК, микроРНК, экзосомы.

ционной биопсии при многих видах опухолей не превышает 70–80%. Кроме того, каждая опухоль состоит из огромного количества клеточных клонов, каждый из которых может привести к прогрессированию болезни. Пункционная биопсия позволяет определить наличие того или иного вида опухоли у пациента, но не позволяет спрогнозировать течение болезни. В то же время анализ крови на циркулирующие опухолевые клетки и другие опухолевые биомаркеры мог бы стать более значимым тестом, позволяя не только поставить диагноз, но и получить информацию о мутациях в наиболее агрессивных популяциях опухолевых клеток.

— Вы предлагаете полностью отказаться от биопсии, заменив ее новыми методиками?

— Разумеется, нет. Отказаться от пункционной биопсии на современном уровне развития технологий невозможно. Однако принцип неинвазивной жидкостной биопсии настолько привлекателен для клинициста, что неизбежно будет происходить постепенное вытеснение пункционных вариантов биопсии из клинической практики.

ПОТЕНЦИАЛ НЕИНВАЗИВНОЙ ISET-БИОПСИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РПЖ



Их изучение позволяет надеяться на раннее выявление таких опухолей, как рак легкого, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и др.

Одна из главных задач развития данных технологий — уменьшение роли инвазивных вариантов биопсии опухоли. Это связано с несколькими факторами. Любая биопсия — это инвазивная манипуляция, которая нередко сопровождается осложнениями, например при пункциях легких или печени. Чувствительность пункци-

онной биопсии при многих видах опухолей не превышает 70–80%. Кроме того, каждая опухоль состоит из огромного количества клеточных клонов, каждый из которых может привести к прогрессированию болезни. Пункционная биопсия позволяет определить наличие того или иного вида опухоли у пациента, но не позволяет спрогнозировать течение болезни. В то же время анализ крови на циркулирующие опухолевые клетки и другие опухолевые биомаркеры мог бы стать более значимым тестом, позволяя не только поставить диагноз, но и получить информацию о мутациях в наиболее агрессивных популяциях опухолевых клеток.

Анализ крови гораздо безопаснее, проще в получении, особенно у детей и пожилых пациентов, его легко проводить в динамике столько раз, сколько требуется для наблюдения за опухолью. Ведь у пациента появляются метастазы, и изменения генов в них очень часто отличаются от мутаций в первичной опухоли. Жидкостная биопсия позволяет следить за развитием болезни в режиме реального времени, постоянно получая информацию о развитии опухоли и реагируя назначением новой терапии.

— Все же концепция жидкостной биопсии довольно молода и говорить о ее скором внедрении в рутинную практику, наверное, рано?

— Отнюдь! Сами технологии выявления опухолевых субстратов в крови пациента развиваются чрезвычайно быстро и могут использоваться уже сегодня. Однако для более полноценного применения необходима большая работа по стандартизации их применения в клинических лабораториях и оценке эффективности каждой из предложенных методик.

” Благодаря множеству сравнительных рандомизированных исследований стало возможным органосохраняющее лечение, например при раке молочной железы, шейки матки, анального канала

Тем не менее в настоящее время все большее количество клинических исследований планируются с учетом динамического определения циркулирующих опухолевых биомаркеров.

Например, в Лечебно-реабилитационном центре (ЛРЦ) начато клиническое исследование, посвященное возможности раннего определения ответа на предоперационное лечение у пациенток с местно-распространенным раком молочной железы.

Показано, что в целом предоперационная химиотерапия при раке молочной железы 2-й и 3-й стадии позволяет улучшить отдаленные результаты, и все пациентки получают до операции от четырех до восьми циклов химиотерапии.

Между тем далеко не все из них хорошо отвечают на это лечение. И нам хотелось бы, конечно, точно понимать, каким будет эффект лечения уже после первого-второго цикла химиотерапии. Сегодня возможности заблаговременно ответить на этот вопрос, несмотря на наличие всех современных методов луче-

вой диагностики, нет. Однако применение жидкостной биопсии, анализа крови на циркулирующие в крови опухолевые клетки и нуклеиновые кислоты, в сочетании со специальными новыми методиками лучевой диагностики — магнитно-резонансной спектроскопией и диффузионно-взвешенной МРТ, возможно, позволят повысить предикторную точность каждого из этих методов и, наконец, научиться вовремя отвечать на вопрос о вероятности получения положительного ответа на проводимое лечение.

Перспективное исследование ЛРЦ пока не стало сравнительным (это следующий этап). С нашей точки зрения, важно доказать эффективность самой концепции и отработать методологию проведения жидкостной биопсии в данной ситуации. К концу весны мы планируем закончить включение в исследование 70 пациентов. Все пациентки в рамках данного исследования получают стандартную химиотерапию в соответствии с рекомендациями международных онкологических обществ. В конце года мы рассчитываем обобщить данные о результатах проведенных операций и достигнутом на фоне лечения патоморфозе и провести статистический анализ. Если предикторная точность нашей модели окажется достаточно высокой, мы планируем в дальнейшем проведение сравнительных клинических исследований и внедрение предложенной комбинации методов в клиническую практику.

**— Вы рассказали о возможностях использования жидкостной биопсии для оценки эффективности лечения. А как обстоят дела с ранней диагностикой рака?**

— Конечно, для любого человека, беспокоящегося о своем здоровье, идея ранней диагностики рака с помощью простого анализа крови выглядит весьма привлекательной. Современная онкология постепенно движется именно в этом направлении. К примеру, анализ крови на простат-специфический антиген входит в стандарт скрининга рака предстательной железы. Но, к сожалению, при других опухолях такого высокоспецифичного и информативного маркера просто нет. Хотя исследования, посвященные ранней диагностике рака с помощью жидкостной биопсии, в мире проводятся. Все группы циркулирующих опухолевых биомаркеров — это клетки опухоли, ДНК, регулятор-



В крови онкологических пациентов циркулируют не только опухолевые клетки, но и ДНК, микроРНК, экзосомы.

ные микроРНК, экзосомы — изучаются как возможные маркеры для раннего выявления рака. Например, во Франции группой проф. Hofman из Университета Ниццы проведена работа по ранней диагностике рака легкого у пациентов с развившимся на фоне курения хроническим бронхитом. Исследования базировались на фильтрационной методике выделения циркулирующих опухолевых клеток ISET, которая применяется и в исследованиях ЛРЦ. В группе исследования были отобраны 200 пациентов с хронической обструктивной болезнью легкого (ХОБЛ) на фоне длительного курения, которые в течение пяти лет ежегодно сдавали анализ крови на циркулирующие опухолевые клетки. При выявлении подозрительных клеток проводилась компьютерная томография грудной клетки.

В результате у всех пациентов с положительным анализом крови на раковые клетки было подтверждено наличие рака легкого на ранней стадии. После торакоскопического удаления этих опухолей у каждого из этих пациентов клетки рака перестали выявляться в кровотоке. Это одно из пионерских исследований, посвященных скринингу рака легкого на основе жидкостной биопсии, и, конечно, доказательство высокого потенциала данной концепции.

Естественно, для внедрения подобных тестов в широкую онкологическую и эпидемиологическую практику требуются гораздо более масштабные исследования, которые, кстати, сейчас проводятся в мире. Жидкостная биопсия — революционный подход в мировой онкологии, который, разумеется, затрагивает и российских онкологов.

Исследования в этой области проводятся в ведущих российских лабораториях, в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина, Институте онкологии им Н.Н. Петрова. Мы начинаем совместную работу с Санкт-Петербургской медицинской академией имени И.П. Павлова, посвященную анализу значения опухолевых клеток, выявляемых в перитонеальных смывах и крови пациентов с опухолью брюшной полости. Это динамично развивающееся направление, и российские специалисты стремятся не отставать от этой глобальной тенденции.

**— Выглядит все оптимистично, однако на верняка есть какие-то «подводные камни»?**

— Действительно, на этом пути есть препятствия. Во-первых, технологий, позволяющих выделять опухолевые клетки и другие биомаркеры, предложено более ста. Однако получаемые с их помощью результаты не унифицированы, что в лабораторной диагностике недопустимо. Существует большой разброс по чувствительности и специфичности применяемых методик. Некоторые из них при очень высокой чувствительности недостаточно специфичны. При анализе улавливается слишком много клеток, и требуются дальнейшие трудоемкие исследования, чтобы понять, какие из них собственно опухолевые, а какие относятся к клеткам воспаления. Хотя, конечно, в большем количестве клеток проще выделить более узкую группу для дальнейшего изучения.

Целый ряд других подходов, основанных на использовании специфических опухолевых и эпителиальных антигенов (например, EpCAM), характеризуется высокой специфичностью, но не позволяет выявить наиболее агрессивные и склонные к метастазированию клетки рака. К сожалению, найти баланс между чувствительностью и специфичностью таких методик пока не удается. Поэтому говорить о том, что есть какой-то стандартный опухолевый биомаркер, позволяющий на ранней стадии выявлять то или иное новообразование, сегодня преждевременно. Но мы все же надеемся, что в ближайшие 10–15 лет будут получены результаты клинических исследований, которые позволят сориентировать специалистов-онкологов. Кроме того, мы фактически стоим у исто-

ков нового направления в онкологии, которое потребует не только отработки воспроизводимых методик, но и соответствующей подготовки специалистов. Даже в таких крупных научных центрах, как Институт опухолевой биологии в Гамбурге, где рутинно используется технология Cell-Search для выявления циркулирующих EpCAM-позитивных опухолевых клеток, была проведена большая работа по внедрению стандартов интерпретации результатов врачами-цитологами и формированию школы цитологов, работающих с этой методикой. Наш центр пошел по пути использования более чувствительных, но менее специфичных технологий, начав изучение опухолевых клеток с помощью методики ISET. И надо сказать, что отработка цитологического и иммунофлуоресцентного анализа полученных клеток занимает продолжительное время. Кроме того, мы широко используем возможности нашей генетической лаборатории под руководством к.м.н. Т.В. Кекеевой для анализа циркулирующей ДНК и РНК плазмы крови с помощью секвенирования следующего поколения и других технологий. Эти методики в течение короткого времени позволяют выявить те мутации, которые есть в образце плазмы крови пациента. Однако рутинное применение метода в клинической практике ограничено длительным сроком готовности дальнейшего биоинформатического анализа (около 2 мес).

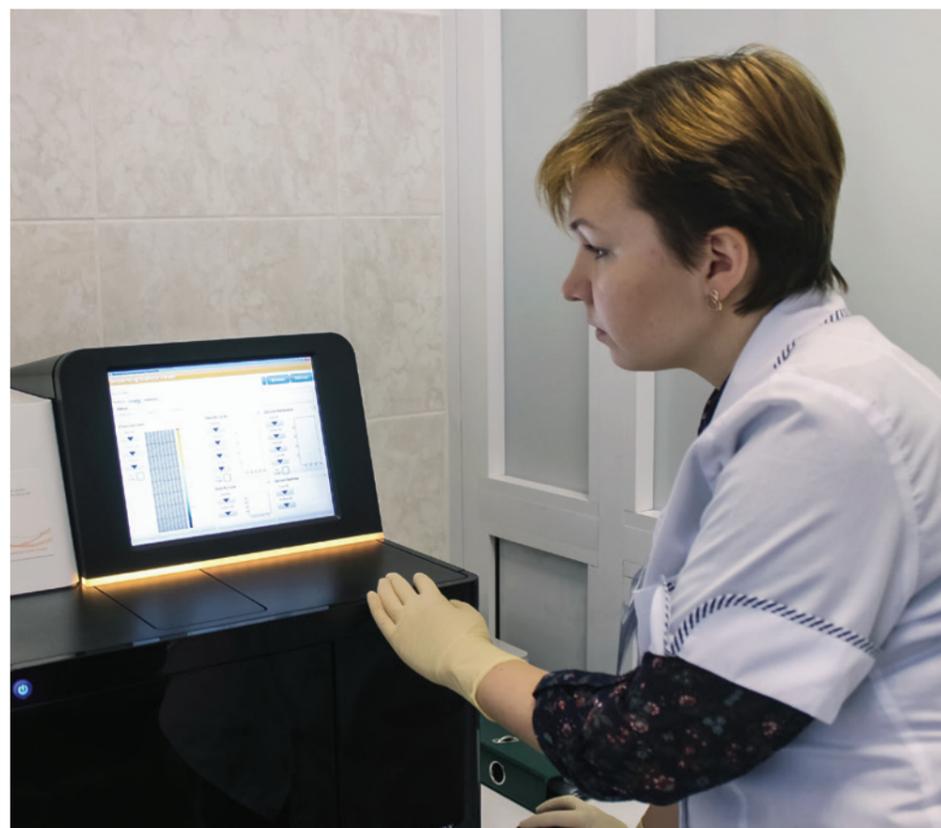
**— Судя по всему, циркулирующие опухолевые биомаркеры — драйвер для развития всей онкологии?**

— Безусловно. Циркулирующие опухолевые биомаркеры вызывают колоссальный интерес у специалистов именно потому, что их изучение позволит лучше понять механизм диссеминации опухоли. Уже сейчас известно, что даже самая маленькая опухоль — диссеминированная. А это значит, что только хирургическое или лучевое лечение не всегда оправдано. Значительное внимание нужно уделять иммунной системе пациента, которая должна бороться с выброшенными опухолью в кровотоке клетками и генетическим материалом. В этом нам могут помочь генетики и молекулярные онкологи.

Новые методики показали существование сосудистой мимикрии, при которой сами опухолевые клетки способны создавать свои сосудистые структуры, «встраиваясь» в кровеносное русло пациента. И за этим фактически необратимым процессом мы можем наблюдать и оценивать появление новых генетических изменений благодаря выявлению циркулирующих опухолевых биомаркеров. Это позволит расширить наши представления о путях и условиях метастазирования. Если мы сможем понять, какие условия приводят к формированию метастазов в том или ином органе, то сможем влиять на эти процессы — либо останавливая их, либо меняя условия их развития, ориентируясь на состояние крови пациента. Конечно, это не позволит полностью победить рак, но, как и появление антибиотиков в случае с инфекционными заболеваниями, даст в руки врачу инструмент контроля над ним. К тому же, анализ опухолевых биомаркеров, как нам кажется, может стать очень важным элементом онкологического скрининга, значимым фактором прогноза и планирования лечения. Именно поэтому циркулирующие опухолевые биомаркеры представляются центральным компонентом персонализированного лечения рака.

Существует надежда, что сочетание жидкостной биопсии и иммунотерапии позволит обеспечить дальнейшее развитие персонализированной онкологии. ●

Подготовила **Юлия Сироженко**



В ЛРЦ широко используются возможности генетической лаборатории для анализа циркулирующих ДНК и РНК плазмы крови с помощью секвенирования следующего поколения.

# Лечение метастатических мягкотканых сарком: эпоха перемен после десятилетий застоя

До недавнего времени химиотерапевты мало что могли предложить пациентам с диссеминированными мягкоткаными саркомами. Однако в последнее время в лечении этого заболевания произошел прорыв: удалось не только найти три новых препарата, но и увеличить общую выживаемость у части пациентов. Как произошел этот перелом — в материале ОС.

## СЛИШКОМ МАЛО ОБЩЕГО

Мягкотканые саркомы — это большая гетерогенная группа заболеваний, которые различаются локализациями, терапевтическими опциями, а также прогнозом. Тем не менее кроме общности некоторых гистологических характеристик эти опухоли объединяет и долгое отсутствие существенных прорывов в поиске новых терапевтических агентов. Исключения составляют гастроинтестинальные стромальные опухоли, которые смогли обособиться от всей остальной группы мягкотканых сарком за счет одобрения иматиниба в 2002 г. Всем остальным повезло значительно меньше: долгие десятилетия единственным доступным способом системного воздействия оставалась химиотерапия — классическая комбинация доксорубина и ифосфамида. Однако потребность в новых решениях заставила исследователей искать и находить препараты для лечения этой группы заболеваний, расширяя возможности клиницистов. Последние три года стали знаковыми в лечении мягкотканых сарком, «подарив» три новых препарата.

## МЯГКОТКАНЫЕ САРКОМЫ: КОРОТКО



## №1: ПАЗОПАНИБ

Первым из этой тройки стал пазопаниб, одобренный FDA в 2012 г. Предыдущий препарат для лечения сарком — доксорубин — получил одобрение в далеких 70-х. Пазопаниб, который к тому времени уже применялся для лечения метастатического почечно-клеточного рака, был одобрен для лечения сарком на основании мультицентрового двойного слепого рандомизированного исследования III фазы PALETTE (Lancet 2012; 379: 1879–86).

В исследование были включены 369 пациента, получивших до этого не более четырех линий химиотерапии по поводу метастатического процесса (не более двух линий с комбинацией препаратов), одна из линий должна была содержать антрациклины. В исследование не были включены пациенты с липосаркома-

ми, остео-, хондросаркома, гастроинтестинальными стромальными опухолями и некоторыми другими. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1: 1-я группа получала пазопаниб 800 мг один раз в сутки; 2-я — плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4,6 мес в группе пазопаниба и 1,6 мес в группе плацебо; общая выживаемость (ОВ) — 12,5 и 10,7 мес соответственно, что было признано недостоверным различием. Не было зафиксировано случаев полного ответа ни в одной из групп, частичный ответ был достигнут только в группе исследуемого препарата — 6%. Стабилизация заболевания наблюдалась у 38 и 67% пациентов в пользу пазопаниба. Самыми частыми побочными явлениями были слабость, диарея, тошнота, потеря веса, повышение артериального давления, потеря аппетита, потеря пигментации волосающего покрова, рвота, потеря вкусового восприятия.

## №2: ТРАБЕКТИДИН

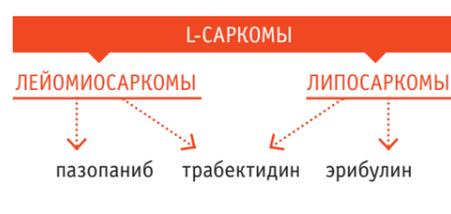
Второй препарат — трабектидин — был одобрен FDA только в октябре 2015 г. Стоит отметить, что препарат получил одобрение Европейского медицинского агентства для лечения сарком еще в 2007 г., однако к тому времени не было проведено рандомизированных исследований III фазы. Такое исследование было представлено на Ежегодном конгрессе ASCO в 2015 г. (J Clin Oncol, 2015). В это мультицентровое, открытое исследование были включены 518 пациентов, которые до этого получили, по крайней мере, одну антрациклин-содержащую линию по поводу местно-распространенной или метастатической липосаркомы (не включенные в исследование PALETTE) или лейомиосаркомы. Стоит отметить, что в исследование вошли интенсивно предлеченные пациенты: 88% имели две или более линий системной терапии; более чем у 90% пациентов было проведено оперативное вмешательство и более 50% получили до исследования лучевую терапию.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1: 1-я группа получала исследуемый препарат в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии; 2-я — дакарбазин 1 г/м<sup>2</sup> в виде двухчасовой инфузии. Результаты исследования показали, что пациенты, получавшие трабектидин, имели снижение риска прогрессирования на 45% и снижение риска смерти на 13% по сравнению с группой дакарбазина. ВБП с использованием трабектидина увеличилась почти на 3 мес (4,2 против 1,5 мес). При использовании трабектидина не было показано достоверного увеличения ОВ. Самые частые нежелательные явления были связаны с гематологической токсичностью, слабостью, тошнотой, рвотой. Для трабектидина также отмечалось увеличение уровня трансаминаз и снижение аппетита.

На данный момент опубликовано рандомизированное мультицентровое исследование IIb фазы, изучающее использование трабектидина в 1-й линии лечения метастатических мяг-

котканых сарком. В исследование были допущены пациенты почти со всеми гистологическими подтипами мягкотканых сарком (за исключением высокодифференцированных липосарком, сарком Юинга, гастроинтестинальных стромальных опухолей, эмбриональных рабдомиосарком).

## ОДОБРЕННЫЕ ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ L-САРКОМ



Пациенты были рандомизированы в три группы в соотношении 1:1:1: 1-я группа получала трабектидин в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> в виде трехчасовой инфузии; 2-я — тот же препарат в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии; 3-я группа — доксорубин 75 мг/м<sup>2</sup>. В исследовании не было показано существенных преимуществ трабектидина над доксорубином в плане ОВ. Более того, ВБП более чем на 2 мес была дольше у доксорубина — 5,5 мес, тогда как у трабектидина — от 2,8 (трехчасовая инфузия) до 3,1 (24-часовая инфузия) мес. Таким образом, трабектидин не смог занять место в 1-й линии лечения мягкотканых сарком, имея тем не менее твердую позицию во 2-й линии.

## №3: ЭРИБУЛИН

Третьей новинкой в лечении сарком стал эрибулин, уже знакомый онкологам по исследованию III фазы EMBRACE, после которого он был одобрен для 3-й линии лечения метастатического рака молочной железы. Для лечения липосарком эрибулин был одобрен в январе 2016 г. на основании результатов мультицентрового рандомизированного открытого исследования III фазы (Lancet, 2016). В него были включены 452 пациента с гистологически верифицированной местно-распространенной или метастатической липо- или лейомиосаркомой, получившие до этого не менее двух линий системной терапии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1: 1-я группа получала дакарбазин (максимальная доза — 1200 мг/м<sup>2</sup>) каждые три недели; 2-я — эрибулин (1,4 мг/м<sup>2</sup>) — 1-й и 8-й каждые три недели. Медиана ОВ в группе эрибулина составила 13,5 мес, тогда как в группе дакарбазина — 11,7 мес. Особенно заметна разница в группе липосарком: показатели составили 15,6 и 8,4 мес соответственно. В группе лейомиосарком разница почти не была заметна — 13,0 и 12,7 мес. Результаты в двух группах оказались сопоставимы по ВБП и объективному ответу на терапию. Длительность объективного ответа, а также качество жизни существенно не различались. Не было отмечено полного клинического ответа, а частичный ответ и ста-

билизация процесса были сопоставимы. Нежелательные явления III и IV степени чаще сопровождали лечение эрибулином (88% и 54% против 80% и 43%). Чаще остальных нежелательных явлений встречалась гематологическая токсичность, тошнота, рвота, слабость. Алопеция и гипертермия чаще наблюдались у пациентов, получавших эрибулин. На основании результатов этого исследования эрибулин был одобрен только для лечения пациентов с метастатическими липосаркома.

Один из исследователей Dr. Demetri (Sarcoma Center, Dana-Farber Cancer Institute and Ludwig Center at Harvard Medical School, Boston, MA, USA) отмечает: «Да, при использовании в группе лейомиосарком препарат не показал преимуществ над стандартной терапией, но продемонстрировал свою эффективность. Мы хотели добавить еще одну терапевтическую опцию, но это у нас не получилось».

Большой проблемой остается цена препаратов. В то время как курс дакарбазина оценивается примерно в 70\$, курс эрибулина стоит больше 5000\$. Эксперты задаются вопросом: стоит ли это того, принимая во внимание спектр токсичности и сравнительно небольшое увеличение ОВ? Пазопаниб же с трабектидином не показали увеличения ОВ, имея не сильно уступающую стоимость.

## ЧТО ДАЛЬШЕ?

Поиск новых терапевтических опций не ограничивается тремя препаратами. На ASCO-2015 были представлены результаты исследования Ib/II фазы по изучению оларатумаба в комбинации с доксорубином в сравнении с монотерапией доксорубином у пациентов с метастатическими мягкоткаными саркома (J Clin Oncol 33, 2015). Оларатумаб — это один из ингибиторов PDGFR-α-рецептора, который гиперэкспрессируется на многих типах опухолей, включая и мягкотканые саркомы, и который представляет собой одну из побочных мишеней для многих мультикиназных ингибиторов. Однако впервые в исследовании был изучен препарат, для которого PDGFR-α — основная и единственная мишень.

## ЦЕНЫ ПРЕПАРАТОВ, ОДОБРЕННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ МЯГКОТКАНЫХ САРКОМ

Пазопаниб	130 тыс. руб. за 1 мес лечения
Трабектидин	75 тыс. руб. за 1 мг
Эрибулин	36 тыс. руб. за 1 мг

В исследование были включены 133 пациента с нерезектабельными или метастатическими мягкоткаными саркома. Одна группа пациентов получала доксорубин в монотерапии, другая — комбинацию доксорубина и оларатумаба. В результате, хоть и не было пока-

зано большой разницы в медиане безрецидивной выживаемости (6,6 против 4,1), медиана ОВ в группе изучаемого препарата увеличилась более чем на 10 мес без существенного увеличения токсичности (25 против 14,7 мес). Частота объективного ответа также была выше в группе оларатумаба (18,8 против 12,3%). На данный момент планируется исследование III фазы.

Еще одно исследование II фазы — это двойное слепое исследование REGOSARC (Brodowicz et al. BMC Cancer 2015 15:127), итоги которого должны быть опубликованы в скором времени. В рамках исследования рассматривается влияние регорафениба на антрациклин-резистентные метастатические мягкотканые саркомы в сравнении с плацебо (NCT01900743).

Учитывая успехи регорафениба в лечении опухолей других локализаций, это исследование привлекает к себе пристальное внимание ученых.

Несмотря на то что еще рано говорить о каких бы то ни было значимых победах в лечении метастатических мягкотканых

сарком, очевидно, что процесс поиска новых опций лечения запущен. Это дарит надежду, что в скором будущем нам удастся добиться контроля над данным заболеванием, сохраняя при этом качество жизни пациентов. ●

Подготовила **Ольга Гордеева**

## ИССЛЕДОВАНИЕ

# Скрининг рака предстательной железы: позитивные новости при повторном анализе негативного исследования?

Американские ученые обнаружили дефекты в крупнейшем скрининговом исследовании, что ставит под сомнение достоверность выводов этого исследования о неэффективности ПСА-скрининга рака предстательной железы (РПЖ). Национальные рекомендации США по скринингу РПЖ отозваны и будут вновь опубликованы после получения результатов метаанализа исследований.

Повторный анализ исследования скрининга рака РПЖ, немелкоклеточного рака легкого, колоректального рака и рака яичников (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial) вызвал сомнения в правильности выводов, опубликованных ранее и определивших текущие рекомендации по скринингу РПЖ. Обновленные данные были опубликованы и затем представлены на прошедшем Конгрессе Американской ассоциации урологов (American Urological Association, AUA) в Сан-Диего 9 мая 2016 г.

«Результаты PLCO стали причиной «ошибочно-го обесценивания» скрининга РПЖ», — отметил доктор Дж. Шог из Нью-Йоркской пресвитерианской больницы при Колумбийском университете, соавтор повторного анализа.

### ИССЛЕДОВАНИЕ 2009 Г., ИЗМЕНИВШЕЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

PLCO стало крупнейшим американским исследованием, в котором проспективно оценивалась эффективность скрининга РПЖ у мужчин в возрасте 55–74 лет. В основной группе (38343) ежегодно проводились тест на простат-специфический антиген (ПСА) в течение шести лет и пальцевое ректальное исследование на протяжении четырех лет. В контрольной группе (38350) ПСА-тест и пальцевое ректальное исследование регулярно не выполнялись. По результатам семилетнего проспективного наблюдения показатель заболеваемости РПЖ на 10 тыс. человеко-лет составил 116 (2820 случаев рака) в группе скрининга и 95 (2322 случая рака) — в контрольной группе (ОР 1,22; 95% ДИ 1,16–1,29). Показатель смертности на 10 тыс. человеко-лет достиг 2 (50 летальных исходов) в скрининговой группе и 1,7 (44 летальных исхода) в контрольной группе (ОР 1,13; 95% ДИ 0,75–1,70). При 10-летнем наблюдении полные данные были получены о 67% мужчин, включенных в исследование, и коррелировали с общими результатами.

Исследовательская группа PLCO пришла к выводу о статистически незначимом различии в уровне смертности от РПЖ между основной и контрольной группами (уровень доказательности 1b). Таким образом, по данным 7- и 10-летнего наблюдения не было обнаружено каких-либо преимуществ у мужчин, проходивших ежегодный ПСА-скрининг, перед мужчинами, которым ПСА-тест выполнялся нерегулярно. Опубликованные результаты оказали существенное влия-

ние на действующие рекомендации для врачей в США и привели к ограничению применения ПСА-скрининга в клинической практике. Однако новые данные подвергают сомнению выводы исследователей PLCO.

### ПОВТОРНЫЙ АНАЛИЗ: ПСА-АНАЛИЗ ЧАЩЕ ПРОВОДИЛСЯ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ, ЧЕМ В ГРУППЕ СКРИНИНГА?

Последующий анализ дизайна PLCO выявил существенные дефекты исследования. Так, отсутствие различий в показателе смертности в контрольной группе и группе скрининга может быть связано с фактическим проведением ПСА-скрининга у многих мужчин, включенных в контрольную группу PLCO (изначально в контрольной группе был задан 10%-ный порог мужчин, которым проводилось  $\geq 2$  ПСА-анализов в течение трех лет до начала исследования). Более того, частота проведения теста на ПСА фактически была выше в контрольной группе, чем в группе скрининга.

Новые данные были получены при анализе регулярных опросов, осуществляемых среди 4239 мужчин из контрольной группы PLCO. Опрос проводился с помощью валидизированного опросника для оценки качества жизни (Health Status Questionnaire, HSQ). В отличие от PLCO, в котором учитывали проведенный тест на ПСА в течение последних 12 мес до начала исследования, в новом анализе не ограничивали давность проведения теста, например: учитывали ПСА-анализ, выполненный в течение трех лет и ранее до опроса. Всего было проведено 10 промежуточных опросов в течение 1997–2010 гг., при этом в него не были включены мужчины из подгруппы с заданным проведением ПСА-анализа (10% от контрольной группы).

Более 80% опрошенных мужчин подтвердили наличие как минимум одного ПСА-анализа, из них более 50% — в течение одного предыдущего года и более 70% — в течение двух последних лет. В целом, можно утверждать о наличии как минимум однократного ПСА-анализа у почти 90% мужчин в контрольной группе исследования PLCO.

Аналогичный опрос был проведен среди мужчин из группы скрининга. При сравнении результатов была получена достоверно большая кумулятивная частота ПСА-скрининга в контрольной группе (85,4%, или 1373 из 1607), чем

в группе скрининга (79,8%, или 1228 из 1538) ( $p < 0,001$ ).

### ЕВРОПЕЙСКИЙ ОПЫТ

Необходимо отметить, что исследование PLCO — отнюдь не единственное скрининговое исследование РПЖ. В том же 2009 г. были опубликованы результаты более крупного европейского рандомизированного исследования (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, EPSPC), в которое были включены более 162 тыс. мужчин из семи стран в возрасте 55–69 лет. Мужчины были рандомизированы на группу, проходившую ПСА-скрининг в среднем один раз в четыре года, и контрольную группу, не проходившую скрининг в этот период. При девятилетней медиане наблюдения кумулятивная заболеваемость РПЖ была выше в группе скрининга (8,2 против 4,8% в контрольной группе). Соотношение показателей уровня смертности от РПЖ в группе скрининга и группе контроля составило 0,80 (95% ДИ 0,65–0,98;  $p = 0,04$ ). Разность абсолютных рисков составила 0,71 случая летального исхода на 1 тыс. мужчин.

Исследователями было рассчитано, что на 1410 скринированных пациентов приходится 48 пролеченных и одна предотвращенная смерть от РПЖ. Согласно заключению исследовательской группы ПСА-скрининг снижает показатель смертности на 20%, одновременно повышая риск гипердиагностики (уровень доказательности 1b).

### «УМНЫЕ» АНАЛИЗЫ ВЫЯВЯТ ЛЕТАЛЬНЫЙ РАК

Как надеется доктор Дж. Шог, полученные результаты дадут возможность внедрить в действующий алгоритм диагностики и лечения РПЖ современные «умные» стратегии раннего скрининга. Например, молекулярно-генетический анализ РНК гена PCA3 в моче (тест PROGENSA™PCA3). Данная методика позволяет выявить повышенный уровень ПСА, при котором целесообразно выполнить биопсию предстательной железы.

К другому коммерчески доступному методу диагностики относится анализ 4Kscore, с помощью которого в сыворотке крови измеряется концентрация четырех биомаркеров. Совокупные результаты всех компонентов позволяют прогнозировать наличие клинически значи-

мого РПЖ и вероятность высокой степени злокачественности.

«Наша цель — обнаружить потенциально летальный рак. Анализ 4Kscore может не только выявить риск возникновения данного заболевания, но и помочь пациенту принять информированное решение о выполнении биопсии», — поясняет доктор П. Скардино, руководитель Программы по изучению РПЖ в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering cancer center, MSKCC).

Аналогичным образом разработан анализ индекса здоровья простаты (Prostate Health Index, PHI), который включает комбинацию панели нескольких связанных с ПСА-тестов.

«Мы можем интерпретировать анализ ПСА более точно и таким образом снизить число ненужных биопсий, сократить выявляемость клинически незначимого рака, низкой степени злокачественности и одновременно повысить выявляемость потенциально летального рака», — заключил доктор П. Скардино.

### ОБНОВЛЕНИЕ АМЕРИКАНСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Не исключено, что окончательное решение о необходимости изменений в рекомендациях по скринингу РПЖ будет зависеть от результатов крупного скринингового исследования PROTECT, которое подходит к завершению в Великобритании. Согласно дизайну исследования при выявлении РПЖ пациенты рандомизируются на подгруппы активного наблюдения, лучевой терапии и радикальной простатэктомии. Многие эксперты рассматривают данное проспективное исследование как исторически поворотный пункт в судьбе скрининга.

Составлением рекомендаций по скринингу злокачественных опухолей занимается Специальная комиссия США по профилактической службе (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF). Действующие рекомендации по скринингу РПЖ, изданные в мае 2012 г., уже отозваны. В настоящее время проводится метаанализ исследований и ожидается публикация обновленных национальных рекомендаций по скринингу РПЖ и 33 других заболеваний. ●

Подготовил **Андрей Киричек**

# Антиандрогены могут обладать иммуносупрессивным действием

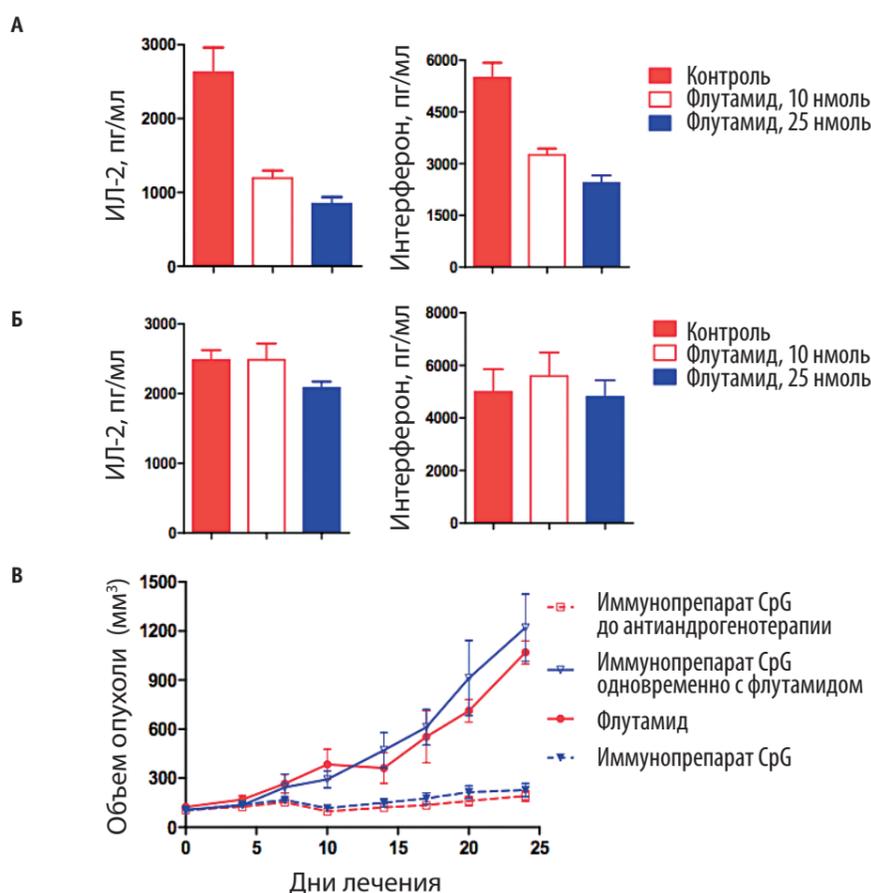
В доклинических исследованиях китайские ученые выявили независимый механизм иммуносупрессии, наблюдаемый при гормонотерапии в режиме максимальной андрогеновой блокады. Нестероидные антиандрогены нарушают первичную активацию Т-лимфоцитов, а также конкурентно блокируют ГАМК-рецепторы типа А на поверхности иммунных клеток, что *in vivo* сопровождается иммуноподавляющим действием.

Несмотря на высокую (90%) чувствительность рака предстательной железы (РПЖ) к андроген-депривационной терапии (АДТ), в большинстве случаев развивается резистентность к медикаментозной кастрации. С целью улучшения общей выживаемости у больных РПЖ, в последнее время изучаются преимущества комбинированной лекарственной терапии, в том числе проведен ряд клинических исследований по включению иммунотерапии в существующие алгоритмы стандартного лечения: медикаментозной АДТ, лучевой терапии или химиотерапии (S. Slovin, 2013; P. Womble, 2011; P. Mathew, 2009). Несмотря на гипотезу о потенциально взаимоусиливающем механизме действия АДТ и иммунотерапии (нилутамид, иммуновакцины), в клинических исследованиях были получены неудовлетворительные результаты (Y. Koh, 2009; R. Madan, 2008; P. Arlen, 2005). Для изучения возможных причин неэффективности комбинированного гормонотерапевтического лечения группа китайских ученых из Южно-китайского технологического университета и Академии наук КНР провели ряд доклинических исследований, в которых изучили влияние максимальной андрогеновой блокады (МАБ) и ее отдельных компонентов (аналоги рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона, нестероидные антиандрогены) на иммунологические показатели (Т-клеточный ответ, функциональный статус антигенпрезентирующих клеток), исследовали оптимальную последовательность в назначении комбинированной гормонотерапевтической терапии.

## ИММУННЫЕ КЛЕТКИ СОДЕРЖАТ АНДРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Как известно, андрогены служат факторами роста, активирующими специальный сигнальный путь андрогенового рецептора в эпителиальной и стромальной ткани предстательной железы (ПЖ) как в нормальных условиях, так и при развитии злокачественной опухоли. Андрогеновый сигнальный путь остается ключевым как для гормоночувствительного РПЖ, так и для кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Однако андрогеновые рецепторы также обнаружены в различных типах иммунных клеток, что позволяет предположить существенное влияние гормонотерапии на процессы врожденного и приобретенного иммунитета (W. Chen, 2010; A. Mantalaris, 2001). В лабораторных исследованиях на генетически измененных мышах с «выключенным» андрогеновым рецептором было обнаружено иммуносупрессивное действие андрогенов в отношении как Т-лимфоцитов, так и В-лимфоцитов, их развития и функционирования. «Выключение» андрогенового сигнала сопровождалось гиперплазией тимуса и неконтролируемой пролиферацией В-лимфоцитов (J. Lai et al. Am. J. Pathol. 181, 1504–1512 (2012)). Кроме того, для орхиэктомированных мышей

## АНТИАНДРОГЕНЫ ИНГИБИРУЮТ ПЕРВИЧНУЮ АКТИВАЦИЮ Т-ЛИМФОЦИТОВ



**А** В иммунные клетки, выделенные из селезенки трансгенных мышей, был введен пептид ОТИ (10 нг/мл) в комбинации с флутамидом в дозе 10 и 25 нмоль или плацебо. Через 6 ч биоматериал был центрифугирован, измерена концентрация цитокинов. Достоверные различия получены при сравнении цитокинов из биоматериала, обработанного флутамидом 10 нм и плацебо ( $p < 0,05$ ).

**Б** В иммунные клетки, выделенные из селезенки трансгенных мышей, был предварительно введен пептид ОТИ в дозе 10 нг/мл с экспозицией 24 ч. Затем в иммунные клетки введен флутамид в дозе 10 и 25 нмоль или плацебо с экспозицией 24 ч. После центрифугирования биоматериала измерена концентрация цитокинов.

**В** Культура опухолевых клеток Мус-СаР прививалась лабораторным мышам подкожно в количестве  $3 \times 10^6$  ед. в день на протяжении 14 дней. Мыши были рандомизированы на группу иммунотерапии и контрольную группу. В группе иммунотерапии вводился препарат СрГ 30 нг в 7-й, 4-й и 1-й дни исследования. Флутамид вводился внутривентриально до иммунотерапии с 5-го по 2-й дни, во время иммунотерапии с 0-го по 21-й дни, после иммунотерапии (с 9-го до 21-й дни). В группе, получавшей иммунотерапию, и в группе, получавшей иммунотерапию до введения флутамида, был обнаружен достоверно меньший объем опухоли, чем в группе, получавшей антиандрогенотерапию в составе монотерапии и одновременной антиандрогенно-иммунотерапии ( $p < 0,01$ ).

характерно повышение абсолютного числа Т-лимфоцитов в периферической крови, усиление антиген- и тканеспецифических реакций активации (K. Radojević et al. J. Endocrinol. 192, 669–682 (2007)).

Проводимое лечение также влияет на иммунные реакции. По данным лабораторных исследований, выраженность инфильтрации опухоли CD3+ Т-лимфоцитами повышается через 1-2 нед после хирургической кастрации

(S. Hahn, 2009). В клинической практике описана Т-лимфоцитарная инфильтрация ткани ПЖ на фоне медикаментозной АДТ препаратами аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) (P. Gannon et al. J. Immunol. Methods 348, 9–17 (2009)).

Нестероидные антиандрогены, или антагонисты андрогеновых рецепторов, также влияют на иммунную систему; исследователями широко обсуждаются фундаментальные и клинические аспекты их иммунологического дей-

ствия (M. Cutolo, 2004). Так, антиандрогены *in vivo* ингибируют Т-клеточный пролиферативный ответ, *in vitro* дозозависимо угнетают антиген-специфическую стимуляцию. Специфически связываясь с рецептором CD3, молекула антиандрогена запускает каскад внутриклеточных реакций: внутриклеточное проникновение ионов кальция  $Ca^{2+}$ , кальций-зависимое фосфорилирование и экспрессию гена интерлейкина-2, что определяет активацию Т-лимфоцитов.

## НЕОДНОЗНАЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОТЕРАПИИ МКРРПЖ

Наиболее перспективные подходы в иммунотерапии РПЖ включают блокирование иммунных «контрольных точек» (check-point ингибиторами) и терапевтическую иммунокациацию (E. Fernández-García et al. Clin. Transl. Oncol. 17, 339–357 (2015)). К 1-й группе относятся препараты моноклональных антител анти-PD-1 и анти-PD-L1, которые не показали преимуществ в отдаленных результатах лечения больных метастатическим КРРПЖ (МКРРПЖ) по данным клинических исследований III фазы. Важно отметить, что причины неэффективности этой группы препаратов остаются неизученными (S. Topalian N. Engl. J. Med. 2012).

Ко 2-й группе относится лекарственная вакцина sipuleucel-T (торговое наименование Provenge), зарегистрированная для лечения МКРРПЖ только в США; представляет собой аутологичную вакцину, индивидуально изготовляемую для пациента с использованием мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови (P. Kantoff, 2010).

С учетом противоречивых результатов, полученных при применении данной вакцины в комбинации с антиандрогенами в различных дозах и различной последовательности их назначения, европейские эксперты сходятся во мнении о необходимости проведения дополнительных клинических исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КИТАЙСКИХ УЧЕНЫХ

Доклиническое исследование китайских ученых проводилось на лабораторных мышах, которым прививалась опухолевая линия Мус-СаР. В качестве иммунотерапии был выбран препарат агонист Toll-подобного рецептора-9 (Toll-like receptor, TLR9), доказано активирующий антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки). Через 2 нед после имплантации опухоли проводилось противоопухолевое лечение: выполнялась орхиэктомия, или гормональная терапия в режиме МАБ (аналог ЛГРГ лейпрорелин + антиандроген флутамид в терапевтических дозах), и/или назначался иммунопрепарат. Также исследовалось комбинированное лечение.

Было показано, что, в отличие от медикаментозной АДТ, хирургическая кастрация методом двусторонней орхиэктомии усиливала эффект иммунотерапии. Более того, АДТ с назначением антиандрогенов подавляла иммунный ответ. Экспериментально было подтверждено, что при назначении гормонотерапии в режиме МАБ в сочетании с иммунотерапией развитие иммуносупрессии обусловлено именно антиандрогенами, чем агонистами ЛГРГ.

Различные экспериментальные исследования (инфицирование вирусом простого герпеса-1, иммунизация) показали неспецифический характер иммуносупрессивного действия антиандрогенов и его связь с активацией сигнального пути, независимого от андрогеновых рецепторов. Было показано опосредованное иммуносупрессивное действие антиандрогенов на противоопухолевый Т-клеточный иммунный ответ и слабое влияние на функции антигенпрезентирующих клеток.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* была доказана связь иммуносупрессии при лечении антиандрогенами с нарушением первичной активации Т-лимфоцитов и меньшая роль нарушений на более поздних стадиях стимуляции Т-лимфоцитов.

#### АНТИАНДРОГЕНЫ БЛОКИРУЮТ ГАМК-РЕЦЕПТОРЫ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ ... И ИММУННЫХ КЛЕТКАХ

Профиль безопасности нестероидных антиандрогенов хорошо изучен. К побочным яв-

### Лекарственный синергизм иммунотерапии и антиандрогенов может быть связан с феноменом временной инактивации супрессированных Т-лимфоцитов. Однако даже предварительная иммунизация не устраняет полностью иммуносупрессивное действие Т-лимфоцитов.

лениям данной терапии относится развитие судорог (приступов эпилепсии), что обусловлено фармакодинамикой препаратов, а именно конкурентным блокированием в центральной нервной системе (ЦНС) рецептора гамма-аминомасляной кислоты подтипа А (ГАМК-А). Таким образом, связывание ГАМК-А-рецепторов можно рассматривать как «нецелевую мишень» для антиандрогенов (W.R. Foster, 2011). Известно, что ГАМК — не только основной тормозной нейромедиатор в ЦНС, но также участвует в развитии воспалительного процесса (R. Bhat, 2010). В экспериментальных исследованиях ГАМК-рецепторы были

обнаружены на поверхности Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток (J. Tian et al. J. Immunol. 173, 5298–5304 (2004)). До настоящего времени остается неизвестным, может ли влиять «нецелевой» механизм антиандрогенов на иммунный ответ.

Пытаясь проверить данную гипотезу, китайские ученые обнаружили восстановление противоопухолевого распознавания Т-лимфоцитами с помощью специфических антагонистов ГАМК-А-рецепторов (бикукулина, пикротоксина).

#### ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ В НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТОВ ОПРЕДЕЛЯЕТ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ СИНЕРГИЗМ?

Особенности последовательного назначения препаратов также могут влиять на лекарственное взаимодействие. В экспериментальном исследовании китайские ученые установили, что лекарственный синергизм наблюдается при назначении иммунотерапии до лечения антиандрогенами, что связывают с феноменом временной инактивации супрессированных Т-лимфоцитов. Тем не менее даже такой режим лечения не устраняет полностью иммуносупрессивное действие антиандрогенов, лишь уменьшая его степень.

В рандомизированном исследовании II фазы значительное улучшение выживаемости больных неметастатическим КРРПЖ было обнаружено у пациентов, получавших нилутамид после предварительной вакцинации поксви-

русной вакциной, в сравнении с группой пациентов, изначально получавших нилутамид (Madan R. A., 2008). Вероятно, иммуноподавляющее действие антиандрогенов, назначаемых в составе МАБ, может быть устранено последовательным назначением препаратов с предварительной активацией иммунной системы организма иммунотерапевтическими препаратами.

Таким образом, полученные результаты не вступают в противоречие, а лишь дополняют ранее проведенные исследования. Так, в клинических исследованиях были показаны как преимущество в выживаемости, так и высокая частота рецидивов у больных РПЖ, получавших АДТ в комбинации с иммунотерапией (лечебной вакциной) (A. Ardiani, 2013; R. Madan, 2008). Действие антиандрогенов на иммунную систему можно сравнить с обидоострым мечом: с одной стороны, антиандрогены активируют иммунную систему путем индукции апоптоза опухолевых клеток, гиперплазии тимуса, стимулирования количества лейкоцитов и миграции В-лимфоцитов (Y. Koh, 2009). С другой стороны, антиандрогены могут подавлять иммунную систему путем воздействия на ГАМК-рецептор-опосредованный сигнальный путь, независимый от андрогенового рецептора. Сочетание иммунотерапии и АД с фармакологической коррекцией воздействия на ГАМК-А-рецепторы может оптимизировать эффективность комбинированной терапии мКРРПЖ. ●

Подготовил **Андрей Киричек**



# XI КОНГРЕСС

## РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ

29-30 СЕНТЯБРЯ 2016  
[www.roou-congress.ru](http://www.roou-congress.ru)

Москва, Олимпийский проспект, 18/1, AZIMUT Moscow Olympic Hotel

Уважаемые коллеги!  
 Приглашаем Вас принять участие в XI Конгрессе  
 Российского общества онкоурологов, который состоится **29-30 сентября 2016 г.**

**ВНИМАНИЕ! ИЗМЕНИЛОСЬ МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:  
 МОСКВА, ОЛИМПИЙСКИЙ ПРОСПЕКТ, 18/1, AZIMUT MOSCOW OLYMPIC HOTEL.**

**ОБРАЩАЕМ ВАШЕ ВНИМАНИЕ НА ТО, ЧТО УЧАСТИЕ В КОНГРЕССЕ ПЛАТНОЕ.**  
 С подробной информацией о мероприятии вы можете ознакомиться на сайте  
[www.roou-congress.ru](http://www.roou-congress.ru)

По всем организационным вопросам обращайтесь к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо»:  
 Тел./факс: +7 (495) 988-8992, моб. тел.: +7 (962) 954-0119  
 E-mail: [info@abvexpo.ru](mailto:info@abvexpo.ru)  
[www.abvexpo.ru](http://www.abvexpo.ru)

# Химиогормонотерапия при мРПЖ: различия в рекомендациях ESMO'2015 и EAU'2016

Наиболее ожидаемым событием Конгресса Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) в 2016 г. стало включение доцетаксела в алгоритм лечения пациентов с гормоночувствительным метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ) как компонента инициальной комбинированной химиогормонотерапии.

Эксперты как ESMO, так и EAU единогласны в необходимости проведения андрогенной депривации (АД) в комбинации с химиотерапией (ХТ) у всех пациентов, которые могут ее перенести (степень рекомендации А). Однако отсутствие четких критериев отбора пациентов для проведения ХТ фактически означает неясность профиля таких пациентов. Вольная трактовка данной рекомендации может позволить как необоснованно расширять показания, так и вовсе отказываться от инициальной химиогормонотерапии (upfront-терапии). В обновленных рекомендациях EAU, также как ранее в рекомендациях Европейского общества клинических онкологов (ESMO) в 2015 г., данный вопрос не был решен. В отличие от европейских гайдлайнов, критерии селекции пациентов для выполнения ХТ прописаны в национальных рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO).

«Рекомендации ESMO по лечению больных мРПЖ должны быть скорректированы, так как многие европейские эксперты подвергают сомнению целесообразность инициальной химиогормонотерапии у пациентов с метастазами вследствие прогрессирования первично-локализованного РПЖ после радикального хирургического или лучевого лечения», — отметил проф. N. Mottet, председатель группы экспертов EAU, разрабатывающей стандарты лечения РПЖ.

Рекомендации EAU, напротив, допускают комбинацию хирургической или медикаментозной АД с ХТ только у пациентов с впервые выявленным мРПЖ. Это явно более узкие показания, чем указано в гайдлайнах ESMO [1], в которых больные с мРПЖ не выделяются по группам. Отдельно отмечается, что комбинация из АД и гормональной терапии с направленным действием на андрогеновые рецепторы (абиратерона ацетат, энзалутамид) не должна быть рекомендована пациентам с впервые выявленным мРПЖ вне протокола клинических исследований.

Обе европейские ассоциации ссылаются на результаты крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований CHAARTED, GETUG-15 и STAMPEDE, в ходе которых было доказано преимущество в об-

## ВЛИЯНИЕ РАННЕГО НАЗНАЧЕНИЯ ХТ ДОЦЕТАКСЕЛОМ НА ЧЕТЫРЕХЛЕТНЮЮ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



**Эксперты единогласны в необходимости проведения андрогенной депривации в комбинации с химиотерапией у всех пациентов, которые могут ее перенести (степень рекомендации А).**

щей выживаемости (ОВ) у больных мРПЖ, при добавлении доцетаксела к АД, в сравнении с группами больных, получавших АД в режиме монотерапии (ОР 0,61; ОР 0,90; ОР 0,76, соответственно). По данным метаанализа всех трех исследований, преимущество в четырехлетней ОВ в группе химиогормонотерапии достигло 9% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,68–0,87;  $p<0,0001$ ). Достоверных различий между ре-

зультатами исследований при этом не обнаружено. Метаанализ также выявил улучшение показателя четырехлетней выживаемости без прогрессирования (ОР 0,64; 95% ДИ 0,58–0,70;  $p<0,0001$ ), со снижением на 16% (диапазон 12–19%) частоты прогрессирования на фоне терапии (с 80 до 64%) [2]. В настоящее время продолжается исследование с целью сравнительной оценки двухлетней выживаемости без прогрессирования у пациентов, получающих агонисты рилизинг-гормона в режиме монотерапии и в комбинации с доцетакселом [NCT00796458]\*.

«Вместе с тем, необходимо учитывать, что в проведенных исследованиях у большинства пациентов был впервые выявленный мРПЖ, поэтому недопустимо экстраполировать полученные результаты на всех больных с мРПЖ, в том числе прогрессирующих после проведенной радикальной простатэктомии и лучевой терапии», — отметил проф. N. Mottet. Более важным практическим нюансом может стать отсутствие в европейских рекоменда-

циях четких критериев для пациентов, которым может быть назначена ХТ. Эксперты как ESMO, так и EAU единогласны в необходимости проведения АД в комбинации с ХТ у всех пациентов, которые могут ее перенести (степень рекомендации А). Однако подобная неоднозначная формулировка позволит специалистам вольно интерпретировать клиническую ситуацию как в пользу, так и против проведения ХТ. В отличие от европейских гайдлайнов, в рекомендациях RUSSCO отмечена целесообразность комбинированной химиогормонотерапии только у больных с впервые выявленным мРПЖ и высокой распространенностью опухолевого процесса. Объем поражения характеризуется наличием висцеральных метастазов и/или множественных (> 4) метастазов в костях, из них как минимум один метастаз вне костей таза или позвоночника. Хирургическая или медикаментозная АД остается стандартной опцией в качестве 1-й линии терапии для больных с низкой распространенностью процесса (менее четырех метастазов при их локализации только в костях аксиального скелета — кости таза и/или позвоночника). Такой подход следует рассматривать также для пациентов с высокой распространенностью опухолевого процесса и противопоказаниями к ХТ.

Препарат доцетаксел зарегистрирован к применению у больных гормонорезистентным мРПЖ. Назначение доцетаксела больным гормоночувствительным мРПЖ не входит в зарегистрированные показания для применения. Однако необходимо помнить, что согласно действующему законодательству с 1 января 2015 г. критерии оценки качества медицинской помощи устанавливаются Министерством здравоохранения Российской Федерации по группам заболеваний или состояний на основе соответствующих стандартов оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций (протоколов). Минздрав России разрабатывает стандарты оказания медицинской помощи, в то же время клинические рекомендации утверждаются профессиональными некоммерческими организациями. ●

Подготовил **Андрей Киричек**

Список литературы

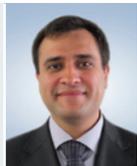
1. Parker C et al. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v69-v77.
2. C.L. Vale et al. Lancet Oncol 2016;17:243-56.

# Снижение цен — путь к доступности медицинских услуг

Государства — члены ВОЗ поставили перед собой цель развивать системы финансирования здравоохранения в условиях обеспечения всеобщего доступа к медицинским услугам. Это означает, что любой человек при получении медицинской помощи будет защищен от финансовых трудностей, связанных с ее оплатой.

**Руслан Тагирович АБДУЛЛАЕВ**

К.м.н., доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова



Эпоху кризиса 2008 г. мировая экономика понесла колоссальные потери. Если кризис сравнить с землетрясением, то афтершоки — повторные сейсмические толчки меньшей интенсивности, можно сравнить с негативными явлениями кризиса, отразившимися на всех аспектах жизнедеятельности общества. В такой картине система здравоохранения представляется одним из зданий, построенных с архитектурным запасом устойчивости к повторяющимся пагубным толчкам.

В мае 2016 г. были получены первые научные подтверждения влияния кризиса 2008 г. на смертность населения от злокачественных новообразований. В 26 странах, принявших ВОЗовскую концепцию «Всеобщего доступа к медицинским услугам», кризис не привел к увеличению смертности от онкологических заболеваний. В девяти странах (Барбадос, Латвия, Литва, Мальта, Мексика, Польша, Россия, США и Уругвай), не обеспечивающих этот доступ, смертность увеличилась. Только в 2010 г. на эти страны пришлось более 21 тыс. случаев предотвратимых смертей от онкологических заболеваний. В США за период с 2008 по 2010 гг. кризис стал виновником смерти не менее 18 тыс., а в России более 8 тыс. онкологических пациентов.

Здание отечественного здравоохранения болезненно перенесло кризис 2008 г., но еще сильнее должен ударить по нему локальный кризис 2014 г. Дальнейшее ухудшение финансирования здравоохранения может сделать невыполнимым Постановление Правительства Российской Федерации от 15.04.2014 №294 по снижению показателя онкологической смертности к 2020 г. — до 190 на 100 тыс. населения.

Если принять за аксиому высказывание премьер-министра России Дмитрия Медведева: «Ничто не может ставиться выше ценности человеческой жизни», — то целью нашего здравоохранения должен стать лозунг ВОЗ: «Обеспечение всеобщего доступа к медицинским услугам». Не лишне вспомнить, что основные причины неэффективности здравоохранения, по мнению ВОЗ: отсутствие мотивации у работников здравоохранения, дублирование услуг и ненадлежащее или избыточное использование лекарств и технологий. Так, например, в 2008 г. Франция сэкономила почти 2 млрд долларов США благодаря использованию, по возможности, лекарств-дженериков.

Зависимость нашей страны от сверхдорогостоящих противоопухолевых биопрепаратов стала афтершоком, который наносит еще один удар по хрупкому зданию отечественного здравоохранения, с осколками которого мы теряем драго-

ценные жизни. Переход на использование высокотехнологичных, но при этом менее затратных биоаналогов — не только экономия средств, но и возможность расширенного доступа к высокоэффективной жизненно необходимой лекарственной терапии. Этим путем уже идут развитые страны. По данным консалтинговой компании IMS, за счет использования биоаналогов в следующие 5 лет в странах Европейского союза и США удастся высвободить для нужд системы здравоохранения около 100 млрд евро.

**Переход на использование высокотехнологичных биоаналогов с позиции фармакоэкономики — не экономия средств, а спасение жизней.**

По прогнозам многочисленных аналитиков, вскоре нас ждут времена «Дивного нового мира» биоаналогов, которые уже начали входить в нашу практику вместо оригинальных биопрепаратов. Показателен опыт Норвегии по внедрению в клиническую практику биоаналога инфликсимаба, применяющегося для лечения ряда системных заболеваний. При старте продаж его стоимость была ниже оригинального биопрепарата на 20–30%. Когда же объем рынка биоаналога инфликсимаба вырос с 10 до 55%, его цена снизилась с 70 до 40% от стоимости оригинального препарата.

Лидер в производстве противоопухолевых биоаналогов на территории России — биотехнологическая компания полного цикла BIOCAD представлена на рынке такими препаратами, как ритуксимаб, трастузумаб и бевацизумаб. В 2015 г. лечение биоаналогом ритуксимаба в нашей стране получили более 6 тыс. пациентов с гемобластомами или около половины нуждающихся. Только за счет введения биоаналога ритуксимаба экономия бюджета в 2015 г. составила более 400 млн рублей, причем без потери качества лечения.

Более широкий рынок сбыта в России представляется перспективным в будущем для биоаналогов трастузумаба и бевацизумаба, ставших ощутимо дешевле оригинальных препаратов. Уже зарегистрированная цена биоаналогов на 12,5% и 30% ниже цены оригинальных препаратов, а цена, которая сформируется в результате аукционов, с высокой долей вероятности, снизится еще больше. Учитывая недофинансирование в Российской Федерации таргетной терапии солидных злокачественных новообразований и ее малый охват, можно прогнозировать существенный рост потребления жизненно важных лекарственных препаратов трастузумаб и бевацизумаб вместе с повышением их доступности и снижением стоимости.

Напомним, что в странах Европы и Северной Америки противоопухолевые биоаналоги все еще ждут своего часа для выхода на рынок. И это ожидание тревожно. По сообщению агентства «Дейли мейл» от 30 мая 2016 г., фармацевтические гиганты «Рош» и «Новартис» уже начали борьбу за будущий рынок. Компания «Рош» нацелена на разработку новых, более эффективных противоопухолевых биопрепаратов, тогда как «Новартис» дополнительно ставит на разработку и вывод на западный рынок биоаналогов. Аналитики не исключают, что «Рош» будет пытаться замедлить процесс продажи биоаналогов, вступая в патентные споры.

Так, в США был пролоббирован ряд инициатив по маркировке биоаналогов. Первый биоаналог, вышедший на американский рынок, получил к своему международному непатентованному наименованию (МНН) дополнительный 4-буквенный префикс. Вместо филгратим-сндз. Подобный подход в наименовании может вести к преимуществу выписки оригинальных МНН без префикса. В ЕС подобная практика не используется, и МНН всех биоаналогов не отличаются от оригинальных препаратов.

В России отражением этой борьбы стала прошлогодняя история, когда Genentech — дочерняя компания «Рош» — подала исковое заявление на BIOCAD в отношении патента на лекарственный препарат ритуксимаб. В апреле текущего года Палата по патентным спорам рассмотрела ответное заявление BIOCAD и признала евразийский патент EA4107 полностью недействительным.

**Только за счет введения биоаналога ритуксимаба экономия бюджета в 2015 г. составила более 400 млн рублей, причем без потери качества лечения.**

В 2015–2016 гг. в список «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты» (ЖНВЛП) вошел набор «Бейодайм», состоящий из двух разных самостоятельных биопрепаратов: трастузумаба и пертузумаба, продающихся по сути, как один препарат. Пертузумаб в отличие от трастузумаба — биопрепарат, находящийся под патентной защитой. Занимательно, что в качестве отдельного препарата пертузумаб зарегистрирован в Российской Федерации еще в марте 2013 г., но в список ЖНВЛП не включен.

Так как государство взяло на себя обязательство по закупке лекарственных средств из списка ЖНВЛП, то к трастузумабу, входящему в набор «Бейодайм», не может быть применен принцип рыночной конкуренции, что может нарушать антимонопольное законодательство. По-

этому 28 января 2016 г. компания BIOCAD подала иск о признании недействительным решения Минздрава России о регистрации лекарственного препарата «Бейодайм» в форме набора. 30 марта 2016 г. Федеральная антимонопольная служба России в официальном письме выразила свою позицию относительно порядка закупки препарата «Бейодайм»: «...указание заказчиком в техническом задании препарата в форме выпуска «набор» без возможности поставки эквивалента, а именно лекарственных препаратов трастузумаб и пертузумаб, влечет за собой ограничение количества участников закупки и нарушает Федеральный закон о контрактной системе». В апреле 2016 г. Московский арбитражный суд вынес решение об отказе в удовлетворении исковых требований, и 23 мая 2016 г. BIOCAD ответила апелляционной жалобой на это решение.

Настоящие баталии развернулись в Крыму, где был отменен аукцион на закупку лекарственного набора «Бейодайм». Департамент здравоохранения Севастополя 16 мая 2016 г. пытался закупить 30 упаковок этого набора. Против проведения аукциона выступила BIOCAD, подавшая исковое заявление в Севастопольский городской суд, принявший решение не в ее пользу. Тем не менее позицию BIOCAD поддержало Крымское УФАС, и 20 мая 2016 г. ведомство вынесло решение об отмене аукциона на набор «Бейодайм» в силу защиты закона «О конкуренции».

Вопрос — как государство собирается обеспечить лечение пациентов набором трастузумаб + пертузумаб, включенным в перечень ЖНВЛП на 2016 г., если оно не смогло обеспечить закупки только трастузумаба на протяжении 17 лет, остается открытым. Очевидно, что надо стремиться к использованию всех возможностей для контроля над РМЖ, но с высокой вероятностью такой шаг ударит, в первую очередь, по широкому кругу нуждающихся в терапии пациентов. Реализация в нашей стране тактики двойной блокады HER2 приведет к стратегическому провалу — оттягиванию ресурсов от базисной терапии трастузумабом и обеспечению еще меньшего количества женщин анти-HER2 терапии в необходимом объеме.

Честная конкурентная борьба позволяет значительно снизить и существенно расширить доступ к высокоэффективной и жизненно необходимой лекарственной терапии. По прогнозам аналитиков, отрицательная динамика ВВП в нашей стране будет сохраняться в течение 2016–2018 гг., что приведет к уменьшению доступа населения к государственным услугам даже при оптимистичном прогнозе. Сохранить объемы современной противоопухолевой терапии удастся только с помощью увеличения бюджетного финансирования, превышающего темпы инфляции и снижения закупочных цен на дорогостоящие противоопухолевые препараты. И здесь без повсеместного введения биоаналогов в клиническую практику российских онкологов попросту не обойтись. ●

# Новые старые роли: трудно быть «сестрой»

17 мая в Москве прошел II Международный саммит медицинских сестер, в котором приняли участие более 300 гостей и докладчиков из России и зарубежья. Организатором мероприятия выступила Высшая медицинская школа при поддержке крупнейшей частной медицинской российской компании «ИНВИТРО».

Саммит привлек повышенное внимание не только со стороны участников, но и спикеров. В этом году в рамках мероприятия выступили ведущие специалисты сферы здравоохранения, среди которых: к.м.н., доцент, декан факультета высшего сестринского образования и психолого-социальной работы, заведующая кафедрой управления сестринской деятельностью и социальной работы Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Наталья Алексеевна Касимовская; заместитель директора по учебной работе Медицинского колледжа №1 Зульфира Мунировна Загретдинова; директор Московского областного медицинского колледжа Саркис Рафикович Бабаян. Об опыте иностранных коллег рассказали проф. Университета Наварры (Испания) Марибел Сарасибал и проф., директор по уходу в госпитале Университета Campus Bio-Medico di Roma (Италия) Даниэлла Тартаглини.

Акцент в обсуждениях был сделан на клиенто-ориентированный подход в медицине и создание модели здравоохранения, в центре которой находится пациент. Надо ли говорить, что именно медицинская сестра играет в этих вопросах едва ли не ведущую роль. Не случайно коммуникативные навыки медицинских сестер, их умение выстроить доверительные взаимоотношения с пациентом стали основной темой многочисленных диспутов. Особое внимание было уделено и проблеме эмоционального выгорания и психологическим аспектам работы, а также особенностям высшего и постдипломного образования медицинского персонала.

Директор Высшей медицинской школы Виталина Владимировна Левашова отметила, что новый практический рубеж в вопросах высшего сестринского образования будет пройден только после сложной реформы всех медицинских про-



Организаторы II Международного саммита медицинских сестер: Высшая медицинская школа и Независимая лаборатория «ИНВИТРО»

цессов, в результате которых медицинская сестра встанет в «одну линейку» с врачами и будет иметь те же полномочия и ту же степень ответственности. В настоящее время в России сотрудники, которые получили высшее сестринское образование, в основном занимают административные посты. В то же время в других странах мира именно медицинская сестра — организатор и координатор лечебного процесса.

Тему современных подходов к подготовке кадров в России продолжила заведующая кафедрой управления сестринской деятельностью и социальной работы Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Н.А. Касимовская, которая сообщила о решении проблемы академического бакалавриата, а также дальнейших преобразованиях в системе обучения. В настоящее время в «первом меде» предлагают разделить следующие специализации: «медсестра академическая общей практики», «медсестра академическая по паллиативной помощи, по профилактике и по реабилитации», считая подобное решение оправданным и продиктованным общей демографической ситуацией в стране.

Об этических и моральных проблемах в работе среднего медицинского персонала в своих выступлениях рассказали проф. М. Сарасибал и проф. Д. Тартаглини. Много внимания было уделено и подходам к творческому развитию медсестры, важности принципов холизма (всеобъемлющего, целостного подхода) в ее обучении и работе.

Стоит отметить, что проявить себя творчески и получить действительно ценный опыт можно было непосредственно в рамках Саммита, кото-

рый был наполнен многочисленными интерактивными секциями и тренингами по управлению конфликтом и стрессом, клиенто-ориентированному подходу, типологии и управлению конфликтом.

По мнению организаторов саммита, внедрение такого вида обучения в лечебно-профилактических учреждениях на регулярной основе будет способствовать улучшению качества общения медперсонала с пациентами и укреплению их взаимоотношений, а также снижению уровня стресса в работе медицинских сестер.



Практический мастер-класс для участников II Международного саммита медицинских сестер

Конечно же, как и все в российском здравоохранении, институт сестринского дела нуждается в серьезных переменах, а профессия медицинской сестры заслуживает повышения и укрепления ее престижа. Уверены в этом и организаторы саммита, который уже успел стать традиционным и продолжит свою работу в следующем году. ●

## ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

### ЗА РУБЕЖОМ

для работников здравоохранения

[www.mctoday.ru](http://www.mctoday.ru)



- ИНДИВИДУАЛЬНО РАЗРАБОТАННЫЕ КУРСЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ – ОТ СЕСТЕР И ВРАЧЕЙ ДО РУКОВОДИТЕЛЕЙ КЛИНИК И СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКОНОМИКИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- КУРСЫ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ВЕДУЩИМИ МЕЖДУНАРОДНЫМИ АССОЦИАЦИЯМИ
- УЧАСТИЕ В ПОКАЗАТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ УНИВЕРСИТЕТСКИХ КЛИНИК

- СТАЖИРОВКИ НА БАЗЕ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

**ЗАЯВКУ НА ОБУЧЕНИЕ МОЖНО ОФОРМИТЬ** по телефону: +7 495 419 02 99, по e-mail: [info@protiv-raka.ru](mailto:info@protiv-raka.ru)