



ФОНД ПОДДЕРЖКИ
ПРОТИВОРАКОВЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ОБЗОР

Новое в терапии МРЛ

6

ИНТЕРВЬЮ

Ранняя диагностика рака
желудка

8

ПСИХОЛОГИЯ

Как сообщить плохую
новость?

11

ПЕРСПЕКТИВА

Иммунные клеточные
лекарства

14

Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ОКТАБРЬ 2017 №5 (24)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

Д.м.н., руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России

Дорогие читатели!

С удовольствием представляю вам очередной выпуск нашей газеты «Онкология Сегодня».

Открывает номер обзор докладов Ежегодного конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). В него мы включили не только клинические рекомендации, но и результаты дискуссий, которые прошли на конгрессе.

Еще одна тема с ESMO представляет результаты исследования STAMPEDE с прямым сравнением 2 опций лечения гормоночувствительного метастатического рака предстательной железы. Об этом исследовании расскажет в своем интервью Маха Хуссейн, проф. отделения гематологии и онкологии Онкологического центра им. Роберта Лури (Чикаго, США).

Большой практический материал посвящен отечественным и зарубежным достижениям в ранней диагностике рака желудка, об этом в своем интервью рассказывает к.м.н. Сергей Сергеевич Пирогов из эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена.

Мы подготовили для вас статьи и по другим интересным направлениям. Например, биобанкинг в онкологии, новости о терапии мелкоклеточного рака легкого, а также почему химиопрепараты не всегда достигают опухолевых клеток.

Есть в нашем номере и тема «на стыке компетенций»: мы расскажем об онконейрологии — довольно новом направлении, занимающимся изучением функции почек у онкологических пациентов. Своим опытом в этой области поделился нефролог медицинского центра Baystate в США Марат Абдуллин.

Хорошего чтения и успешной работы!

СОБЫТИЕ

ESMO-2017: Новые виды терапии и больше внимания к пациентам

Ежегодный конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) собрал около 24 тыс. участников — врачей, ученых, представителей фармацевтических компаний и журналистов. Ведущие специалисты Европы делились практическим опытом, презентовали результаты клинических исследований, рассказывали о новых препаратах и подходах к лечению онкологических заболеваний.

В 2017 г. на рассмотрение комиссии ESMO поступило рекордное количество докладов, из которых 1736 были отобраны для презентаций. Многие тезисы, представленные на конгрессе, позднее были опубликованы в профильных научно-медицинских изданиях, таких как New England Journal of Medicine (NEJM), The Lancet Oncology, Annals of Oncology и ESMO Open.

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ: ВЫСОКИЙ РИСК СОЧЕТАННОЙ ОНКОПАТОЛОГИИ

Обзор статистики первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) предоставило отделение онкогематологии госпиталя кантона Сен-Галлен совместно с исследовательской группой Human Genomics из Базельского университета (Швейцария). В нем не только приводит-

ся статистика ПМЗО, но и формируются группы предрасполагающих факторов, обсуждаются признаки, сигнализирующие о высоком риске сочетанной онкологической патологии.

Еще в 1921 г. после изучения 3 тыс. эпизодов ЗНО авторы выявили, что ПМЗО могут встречаться с частотой не менее 4,7%. В настоящее время в ряде исследований этот показатель достигает 17%, причем речь идет об опухолях разного генеза и локализации, а не о мультифокальном поражении 1 органа, которое иногда ошибочно принимают за ПМЗО.

Статистика, приведенная в обзоре, указывает на существенное различие риска ПМЗО для распространенных видов злокачественных новообразований (ЗНО). Частота ПМЗО достигает:

- 21% при раке толстой кишки;
- 13,4–22% при раке легкого;
- 16% при раке мочевого пузыря;
- 1,14–8,7% при раке предстательной железы;
- 4,1% при раке молочной железы, причем генетическая предрасположенность (BRCA1, BRCA2) увеличивает риск;
- 1% при первичном раке печени.

Кроме этого, авторы выделили ассоциацию развития ПМЗО:

- с наследственной предрасположенностью к любой из форм ЗНО;
- эндокринной патологией;
- провоцирующими экологическими факторами;
- наличием любой формы ЗНО в анамнезе.

Тот факт, что каждый пятый пациент с раком легких или толстой кишки имеет еще одну ЗНО другого генеза, побуждает иначе взглянуть на диагностику и лечение этих патологий.

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ: РАК «МОЛОДЕЕТ»

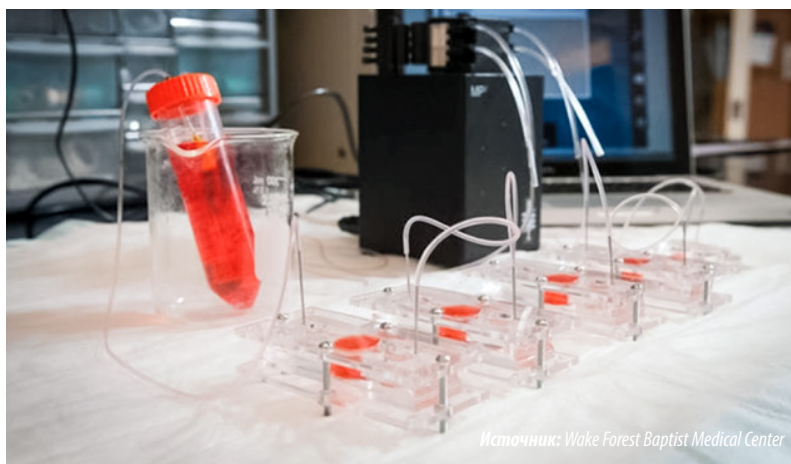
На конгрессе большое внимание уделялось стремительному «омоложению» целого ряда опухолей, в частности прозвучал доклад Эммануила Салутоу (отделение онкологии университетского госпиталя «Венизелио», Греция), посвященный проблеме онкологической помощи подросткам и молодым людям (ПИМ) в возрасте 15–39 лет. Из доклада следует, что инвазивные ЗНО у пациентов этой

Продолжение на стр. 2

НОВОСТИ

«Организм-на-чипе» поможет оценить влияние препарата на систему органов

Миниатюрные органы, объединенные имитацией кровотока, созданы исследователями из Института регенеративной медицины Уэйк Форест. Модернизированный «организм-на-чипе» поможет изучить влияние препаратов не только на орган-мишень, но и на систему органов в целом. Исследователи выращивали крошечные трехмерные версии сердца, легких и печени, а затем соединяли их вместе в герметичную систему. Органы были связаны между собой богатой питательными веществами жидкостью, которая имитировала кровоток.



Источник: Wake Forest Baptist Medical Center

«Если вы проверяете влияние лекарственных средств, например, только на печень, вы никогда не увидите потенциального побочного эффекта на другие органы. Мы надеемся, что помощью разработанной нами системы можно будет выявлять токсическое действие на ранней стадии разработки препарата. Это сможет спасти жизни людей, а также миллионы долларов», — говорит Алекс Скардал, автор исследования. ●

Подготовила **Любовь Пушкарская**

ESMO-2017: Новые виды терапии и больше внимания к пациентам

Продолжение, начало на стр. 1

группы составляют 4% от общего объема онкологических пациентов, а это 50–70 тыс. человек ежегодно только в Европе и 1 млн во всем мире. При этом существуют проблемы с выявлением рака у ПИМ и, что еще печальнее, наблюдается постоянный рост заболеваемости в этой популяционной группе.

Соотношение различных видов ЗНО в группе ПИМ отличается от статистики опухолей у детей и людей старшего возраста. Распространенные формы ЗНО среди ПИМ распределяются следующим образом:

- 18% карцинома молочной железы;
- 14% меланома;
- 13% герминогенные опухоли;
- 11% карциномы женских половых органов;
- 7% рак щитовидной железы;
- 7 и 5% ходжскинские и неходжскинские лимфомы.

С одной стороны, в группе ПИМ опухоли диагностируются позже, чем в других группах, из-за отсутствия настороженности у врачей, а также вследствие специфики течения онкологического процесса в молодом организме. С другой стороны, пациенты в группе ПИМ реже погибают от сопутствующих заболеваний и осложнений, иначе выглядят и проблемы фертильности, сохранности когнитивных функций, нефротоксичности после лечения.

В настоящее время очевидна необходимость пересмотра рекомендаций, касающихся диагностики, лечения и реабилитации пациентов группы ПИМ. В 2013 г. этот вопрос поднимался в США, а в 2016 г. и ESMO и Европейское общество детской онкологии (SIOP) признали проблему. Была создана совместная рабочая группа, целями которой стали:

- предоставление информации онкологам, занимающимся лечением ПИМ;
- обеспечение взаимосвязи между онкологами, специализирующимися на детской и взрослой патологии, а также с врачами смежных специальностей;
- систематизация поступающих данных.

Представленная на ESMO-2017 работа относится к решению последней из выше упомянутых задач — это одна из первых попыток изучения качества лечения ЗО у ПИМ в Европе.

В исследовании, представлявшем из себя онлайн-опрос, принимали участие 266 онкологов из Европы, использовалось 322 опросника.

Ответы выявили значительные различия, касающиеся охвата и курации ПИМ как внутри отдельных стран, так и между странами Европы. Более двух третей респондентов не имели доступа к специализированным центрам (67%), не были осведомлены об исследовательских инициативах, посвященных ПИМ (69%), и были лишены доступа к специализированным программам по реабилитации таких пациентов (67%). Большинство врачей смогли предоставить профессиональную психологическую поддержку пациентам, 38% онкологов сообщили, что их пациенты из группы ПИМ не имели доступа к генетикам и специалистам по планированию семьи (до 76% опрошенных в Восточной Европе).

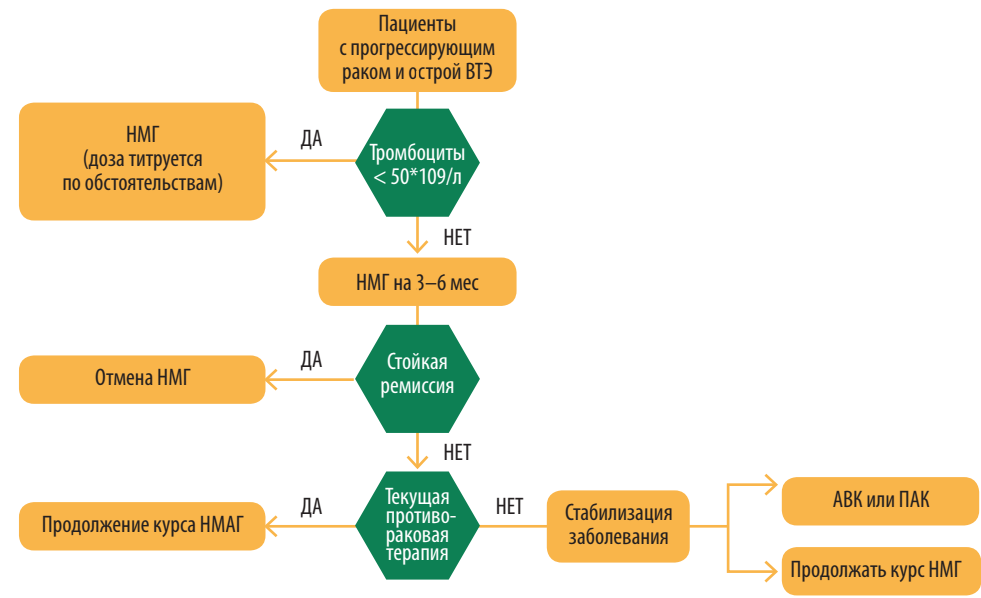
Докладчик делает вывод о том, что присутствует недооценка проблемы, а качество ле-

чения рака у ПИМ существенно отличается в странах Европы. Необходимы информационная поддержка данного направления и дальнейшее изучение онкологической патологии у ПИМ.

КАЧЕСТВО ПИТАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: ЕЩЕ ОДНА ПРОБЛЕМА С ИНФОРМИРОВАННОСТЬЮ

Продолжая список недооцененных проблем в онкологии, на конгрессе прозвучал доклад о влиянии качества питания на общее состояние и исходы у онкологических пациентов. Несбалансированное и недостаточное питание приводит к длительной госпитализации, повышению интоксикации, связанной с лечением, снижению эффективности лечения, ухудшению прогноза и качества жизни.

АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ, СОГЛАСНО ДАННЫМ ПРЕДСТАВЛЕННОГО ОБЗОРА



Отношение к этому вопросу значительно варьируется среди онкологов, и многие пациенты по-прежнему получают несбалансированное и недостаточное питание. Это связано с малой осведомленностью о проблемах питания среди медицинских работников и отсутствием схем взаимодействия между онкологами и диетологами.

Нужно учитывать, что эта ситуация складывается на фоне снижения аппетита, а в ряде случаев и отвращения к еде у онкологических пациентов.

Итальянское общество медицинской онкологии (AIOM), Итальянское общество по искусственному питанию и метаболизму (SINPE), а также Итальянская федерация добровольческих онкологических организаций (FAVO) презентовали совместный проект под названием «Интеграция диетологии в онкоологию» (INTO). Была создана рабочая группа и проведено первое национальное интернет-исследование, целью которого стало изучение отношения онкологов к признакам недоедания и управлению питанием. Результаты показали, что из 2375 членов AIOM в опросе участвовали только 135 (5,7%), что подтверждает отсутствие понимания проблемы питания онкологических пациентов среди итальянских онкологов.

Самым страшным врагом пациентов, по мнению исследователей, становится дезинфор-

мация: сотни книг и веб-сайтов способствуют распространению противораковых диет и пищевых добавок. Рабочая группа в настоящее время планирует кампанию в прессе и стратегию коммуникаций в сети. Цель кампании — предоставление доступной для понимания и достоверной информации о питании на всех этапах заболевания. Еще одна ключевая инициатива заключается в разработке билля о правах пациентов с онкологическими заболеваниями для обеспечения надлежащего и своевременного питания. Необходимо не только изменить доктрину, но и дать представление онкологическим пациентам об их правах, повлиять на общественное мнение и организации. Билль о правах был представлен Европейской коалиции по борьбе с раковыми заболеваниями для последующего распространения во всем мире.

продемонстрировать улучшенный терапевтический показатель по сравнению со стандартной терапией в тщательно проведенном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ). Этот процесс включает в себя последовательность достаточно сложных шагов и участие нескольких заинтересованных сторон. Функция контроля над разработкой, проведением, анализом и соответствующая отчетность о клинических испытаниях в области онкологии отобраны у академических кругов и преимущественно находятся в руках фармацевтических компаний. При этом контроль государства, если таковой имеется, крайне незначителен.

Онкологические пациенты, участвующие в КИ, плохо понимают потенциальную пользу и риски: им предоставляют недостоверные данные об эффективности применения экспериментальных препаратов.

Эта тревожная тенденция ранее обобщена и обсуждена в статье «Академические исследования во всем мире: Quo vadis?». В ней описывался ряд проблем, затронутых доктором Уайзом.

Исследования в области онкологии стали необычайно дорогими, академические медицинские круги не могут изыскать несколько миллионов евро для решения таких ключевых моментов, как внедрение инновационных диагностических процедур или безопасная деэскалация схем химиотерапии. В то же время фармацевты вынуждены проводить регистрационные исследования стоимостью 50–100 млн, что влияет на последующую цену препаратов. Каждому следующему продукту выйти на рынок все сложнее, что приводит к стагнации в отрасли. Сегодняшние КИ характеризуются минимизацией рисков для компании, регистрирующей препарат, консервативным дизайном исследований и демонстрируют настолько скромные «преимущества», что последние могут быть оспорены даже хорошо информированным пациентом, не говоря уже о клиницисте или ученом.

При обсуждении статьи на конгрессе ряд специалистов, например доктор Уайз, высказали несогласие с той ее частью, где говорилось о бессмысленности ряда конечных точек («выживаемость без прогрессирования» (ВБП), «улучшение качества жизни» и так далее): «... Это помогает в разработке новых лекарств». Тем не менее позиция доктора Уайза многими признается разумной. Действительно, практической ценности для конкретного пациента ряд исследований не имеет, гибридные конечные точки, даже с допущением их потенциальной пользы, не оправдывают огромные финансовые вложения (что впоследствии сказывается на кошельке пациентов, вынужденных покупать дорогие препараты).

Вышеописанные сигналы от врачей послужили толчком к созданию структурного подразделения, контролирующего клиническую эффективность, — ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. Этот инструмент онкологического сообщества создан для влияния на дизайн КИ и требует от исследователей соблюдения следующих принципов:

1. Ранжирование ценности препаратов для пациентов. Наибольшее количество баллов начисляется препаратам, объективно продлевающим жизнь и значительно улучшающим ее качество. Это позволяет врачу,

2. Дизайн клинических испытаний должен быть направлен на спасение пациентов и улучшение качества жизни, а не на изучение «перспективных» направлений лечения.
3. Исключение дезинформации пациентов, участвующих в КИ. Пациент не должен ожидать чуда от изучаемого препарата.

По мнению специалистов сообщества ESMO, процесс исследования клинической эффективности препаратов в онкологии должен быть изолирован от влияния фармацевтических корпораций.

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ: НОВЫЕ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ

Обзор, проведенный онкологическим отделением госпиталя дель Мар д'Индигасионс Мейдикс (Барселона, Испания) и онкологическим центром Бейлора-Чарльза А. Саммонса (Даллас, США), дает представление об эффективности современных методов цитокинотерапии на примере лечения метастатической карциномы почек.

К сожалению, данные средства редко вызывают длительную ремиссию из-за относительно быстрого развития резистентности. Для решения этой проблемы были разработаны антиангиогенные препараты нового поколения — кабозантиниб и ленватиниб.

тивного ответа также была выше — 21 и 5% для кабозантиниба и эверолимуса соответственно. Медиана ОВ составила 21,4 мес для кабозантиниба и 16,5 мес для эверолимуса.

Если применить к данным результатам критерии, предложенные в описанной выше статье Уайза и рекомендациях ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, то в первую очередь будет учитываться относительное (!) клиническое преимущество кабозантиниба перед эверолимусом, составляющее всего около 30%. Это далеко не те впечатляющие 95%, которые возникают из-за использования гибридной точки ВБП в качестве основного критерия эффективности препарата.

Следующей новинкой в лечении РПКК стал ниволумаб (ингибитор контрольных точек иммунного ответа). В рамках III фазы РКИ (CheckMate 025, $n = 821$) Motzer et al. сравнивали действие ниволумаба с эверолимусом. Первичной конечной точкой была ОВ, вторичные — включали непосредственный ответ и безопасность. Ниволумаб показал статистически значимые лучшие результаты: медианная ОВ составляла 25,0 мес по сравнению с 19,6 мес в группе эверолимуса. Преимущество наблюдалось независимо от прогностической группы и количества предшествующих линий антиангиогенной терапии.

Исходя из новых данных, ESMO рекомендует ниволумаб и кабозантиниб в качестве препаратов 2-й линии в лечении РПКК. Комбинация ленватиниба и эверолимуса также может рассматриваться в качестве допустимого варианта (будет утверждена после соответствующих результатов III фазы исследований). При недоступности указанных вариантов лечения следует рекомендовать эверолимус или акситиниб.

Одной из актуальнейших тем в онкологии остается профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у онкологических пациентов. Отделение гематологии и гематологии и гемостаза Венского медицинского университета (Австрия) совместно с отделением внутренних болезней больницы Тергуи (Нидерланды) и центром лечения инсультов Университета Перуджи (Италия) провели мета-анализ исследований, посвященных этой проблеме.

В рамках исследования проведена оценка эффективности и безопасности низкомолекулярного гепарина (НМГ) для лечения и вторичной профилактики тромбоза. Используя данные ряда РКИ, исследователи сравнивали эффективность различных НМГ и пероральных антикоагулянтов. Как частный пример такого РКИ можно привести сравнение дальтепарина (150–200 МЕ/кг/сут) со стандартной АВК-терапией. Выяснилось, что на фоне НМГ риск рецидива тромбоза существенно ниже (HR 0,48; 95% ДИ 0,30–0,77; $p = 0,002$), без существенной разницы в отношении риска кровотечений (6 против 4% соответственно, $p = 0,27$) и объема кровопотери. Другие НМГ – тинзапарин и талпарин — в аналогичных исследованиях продемонстрировали сходные результаты.

Таким образом, НМГ при сравнении с АВК демонстрируют более высокую эффективность в отношении профилактики ВТЭ при сопоставимой безопасности применения.

С одной стороны, авторы обзора заявляют о том, что объективных прямых сравнений между ПАК и НМГ для пациентов с онкологическими заболеваниями в настоящее время нет, поэтому ПАК не могут рассматриваться для рутинного лечения ВТЭ у этой категории пациентов.

Результаты сравнения ПАК с варфарином для онкологических пациентов также отсутствуют, так как соответствующих испытаний не было.

Эффективность прямых ПАК у пациентов с онкологическими заболеваниями пока может рассматриваться только в качестве гипотезы. Низкомолекулярные гепарины остаются препаратом выбора для этой группы пациентов. ●

Подготовил **Александр Степанов**

ОКТАБРЬ 2017 №5 (24)

В поисках оптимума.

Взгляд с ESMO 2017 на терапию мРПЖ

За последнее десятилетие в арсенале онкологов появилось несколько новых подходов, позволяющих существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ). Наибольшие достижения, изменившие парадигму лечения мКРРПЖ, связаны с применением цитостатической химиотерапии на более ранних стадиях развития заболевания. Добавление доцетаксела к стандартной андрогендепривационной терапии при гормон-чувствительной форме РПЖ позволяет существенно повысить выживаемость пациентов. На конгрессе ESMO 2017 г. были представлены результаты исследования STAMPEDE с прямым сравнением двух опций лечения гормоночувствительного мРПЖ — ранней терапии абиратероном и ранней химиогормональной терапии в комбинации со стандартной андроген-депривационной терапией. Исследователи не обнаружили значимых преимуществ постоянного приема абиратерона в сравнении с 6 курсами химиотерапии доцетакселом в отношении общей выживаемости и предупреждения нарушений со стороны костной ткани. О новых исследованиях, проведенных в последние годы, и роли цитотоксической терапии — в этом материале.

Маха ХУССЕЙН/ Maha Hussain
Проф. отделения гематологии и онкологии Онкологического центра имени Роберта Лури (Чикаго, США), член правления Совета директоров Американского общества клинических онкологов (ASCO)



Несмотря на андроген-зависимый патогенез РПЖ и высокую (до 90%) частоту первичного ответа на андроген-депривационную терапию (АДТ), в течение 18–36 мес большинство пациентов теряют чувствительность к гормональной терапии и приобретают кастрационно-резистентную форму заболевания. Медиана общей выживаемости при этом составляет менее 4 лет, а 10-летняя выживаемость — лишь 17%.

«Для улучшения выживаемости пациентов с мРПЖ необходимо воздействие на механизмы кастрационной резистентности еще на этапе гормоночувствительного РПЖ, — уточняет проф. Маха Хуссейн из Онкологического центра имени Роберта Лури в Чикаго (США). — Адаптация к гормонотерапии и клональная селекция опухоли достигаются как как счет механизмов, связанных с функционированием андрогенных рецепторов (амплификация и мутация гена), так и за счет андроген-независимых процессов.

ОПЦИЯ, ИЗМЕНИВШАЯ СТАНДАРТЫ

Впервые эффективность химиотерапии у пациентов с гормоночувствительным мРПЖ была продемонстрирована в исследовании CHAARTED, в котором пациенты ($n = 790$) были рандомизированы в 2 группы: на получавших стандартную АДТ и химиогормональное лечение. Медиана ОВ в группе химиогормональной терапии на 13,6 мес превысила ОВ в группе АДТ (57,6 против 44 мес, соответственно, отношение рисков 0,61, $p = 0,0003$) [1]. В прогностически неблагоприятной подгруппе пациентов ($n = 514$) с высокой распространенностью процесса (висцеральными метастазами и/или множественными метастазами в костях) достигнуто еще большее преимущество в отношении ОВ — 17,0 мес (медиана ОВ 49,2 и 32,2 мес, соответственно, ОР 0,60, $p = 0,0006$).

В 2016 г. был опубликован мета-анализ трех крупных рандомизированных исследований (CHAARTED, STAMPEDE, GETUG-15), посвященных изучению эффективности добавления доцетаксела к АДТ при гормоно-чувствительном мРПЖ. В анализ вошло 3206 пациентов. Преимущество в 4-летней ОВ при раннем назначении химиотерапии составило 9% (ОР 0,77, $p < 0,0001$) [2]. На основании полученных резуль-

татов химиогормональная терапия пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ вошла в клинические рекомендации профессиональных сообществ — как международных (ESMO, ASCO, EAU), так и национальных (RUSSCO).

Кстати, в России раннее назначение химиотерапии для пациентов с мРПЖ уже вошло в рутинную практику химиотерапевтов не только в крупных федеральных центрах, но и в регионах.

ПЕРВОЕ ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ АБИРАТЕРОНА И ДОЦЕТАКСЕЛА

Еще одной широко исследуемой терапевтической опцией для лечения мГЧРПЖ является добавление к стандартной АДТ абиратерона, нового гормонального препарата направленного действия, назначаемого в комбинации с преднизолоном. Ранее этот препарат показал эффективность у пациентов с мКРРПЖ. В крупномасштабном исследовании COU-AA-301, где абиратерон изучался в группе пациентов, за прогрессировавших на терапии доцетакселом, разница в медиане ОВ при назначении абиратерона по сравнению с плацебо составила 4,6 мес (ОР 0,74, $p < 0,0001$). В исследовании первой линии COU-AA-301 (химионаивный мКРРПЖ), куда вошли преимущественно пациенты низкого риска прогрессирования (бессимптомные метастазы или умеренный болевой синдром, отсутствие висцеральных метастазов), разница в общей выживаемости между группами пациентов, получавшими абиратерон и плацебо, составила 4,4 мес (ОР 0,81, $p = 0,0033$).

На конгрессе ASCO 2017 были впервые представлены результаты двух крупных исследований, в которых абиратерон в комбинации с преднизолоном назначался пациентам с впервые выявленным гормон-наивным мРПЖ (LATITUDE) или местно-распространенным и метастатический РПЖ (STAMPEDE), имеющим факторы высокого риска прогрессирования. Пациентам с местно-распространенным РПЖ дополнительно проводилась лучевая терапия.

По данным исследования LATITUDE, прием абиратерона ассоциирован с 53%-ным снижением риска радиологического прогрессирования мРПЖ (медианы ОВ 33,0 и 14,8 мес соответственно, $p < 0,001$). Медиана ОВ при монотерапии АДТ составила 34,7 мес и еще не достигнута в группе абиратерона (ОР 0,62, $p < 0,001$) [3]. В исследовании STAMPEDE ($n = 1917$) 3-летняя ОВ составила 83% в группе абиратерона и 76% в группе стандартной терапии (ОР 0,63, $p < 0,001$), однако при интерпретации результатов необходимо учитывать неоднородность пациентов в дан-

ном исследовании (стадия М1 — только у 52%, N1M0 — у 19% и N0M0 — у 26%). Серьезные побочные явления III–V степени тяжести зарегистрированы при приеме абиратерона у 47%, при стандартной терапии — у 33%. Добавление абиратерона к стандартному лечению ассоциировано с большей частотой серьезных (III–V степени) сердечно-сосудистых явлений (10 против 4%) и гепатотоксичности (7 против 1%) [4]. Опубликованный в октябре 2017 г. мета-анализ этих двух исследований обнаружил увеличение 3-летней ОВ на 14%, и подтвердил повышенный риск кардио- и гепатотоксичности [5].

Ожидаемым событием стала публикация результатов первого прямого сравнения ранней химиотерапии доцетакселом (6 курсов) и добавления длительной терапии абиратероном к стандартному лечению ($n = 566$) в рамках исследования STAMPEDE. Результаты были представлены на конгрессе ESMO 2017 г. в Мадриде. В исследование были включены пациенты с РПЖ высокого риска прогрессирования, в том числе у 60% мРПЖ, у 6% — прогрессирование после ранее проведенного радикального лечения.

Улучшение показателя выживаемости без прогрессирования отмечено в группе терапии абиратероном (ОР 0,65, $p = 0,005$) по сравнению с доцетакселом, в том числе у пациентов с мРПЖ (ОР 0,69, $p = 0,02$). Однако не получено достоверных различий в выживаемости без прогрессирования отдаленных метастазов (ОР 0,77, $p = 0,08$) и симптомных костных осложнений (ОР 0,83, $p = 0,38$), независимо от наличия отдаленных метастазов. Показатель ОВ также не различался (ОР 1,16, $p = 0,40$) между исследуемыми группами. Частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести была сопоставима между группами (50 и 48%). Ожидаемо в группе доцетаксела чаще встречались фебрильная нейтропения (17 против 1%) и нейтропения $\geq$ III степени (13 против 1%). У пациентов, принимавших абиратерон, ожидаемо чаще регистрировали сердечно-сосудистую и гепатотоксичность $\geq$ III степени тяжести (9 против 3 и 1% соответственно). При наблюдении 1-го и 2-го года отмечалось выравнивание частоты нежелательных явлений III степени между обеими группами (11%).

«Обе опции имеют сопоставимую эффективность, но различные профили безопасности», — отмечает проф. Хуссейн. Если химиотерапия доцетакселом сопровождается краткосрочным риском гематологической токсичности на протяжении 4,5 мес лечения (6 курсов ХТ), то для постоянной терапии абиратероном характерна кумулятивная токсичность, прежде всего связанная с развитием сердечно-сосудистой и печеночной недостаточности. Также возрастает риск осложнений, связанных с длительным приемом кортикостероидов.

«Для выбора опции комбинированной гормонотерапии необходимо как оценивать состояние сопутствующих заболеваний до начала лечения, так и проводить регулярный мониторинг в процессе», — предупреждает проф. Хуссейн. Серьезным ограничением может стать и вопрос финансового обеспечения назначения абиратерона для пациентов с гормоночувствительным мРПЖ. Требуется проведение фармакоэкономического анализа для оценки экономических

последствий применения новых препаратов. Эффективность и безопасность других потенциально возможных опций (раннее добавление к АДТ энзалутамида, палбоциклиба или других препаратов) продолжает изучаться в клинических исследованиях II или III фазы.

ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИЛИ ПЕРВИЧНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ГОРМОНОТЕРАПИИ?

Длительное время неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с мРПЖ признается степень распространенности метастазирования, при этом утвержденные критерии высокой распространенности — наличие ≥ 3 костных метастазов и/или висцеральные метастазы. Медиана ОВ пациентов с высокой и низкой распространенностью мРПЖ существенно отличается и составляет соответственно 3,1 и 7,8 лет [6].

Мета-анализ 2016 г. 9 крупных исследований III фазы обнаружил также влияние локализации метастазов на показатель ОВ уже у пациентов с КРРПЖ ($n = 8,820$): минимальная медиана ОВ получена у пациентов с висцеральными метастазами в печени (13,5 мес) и легких (19,4 мес). При изолированном поражении лимфатических узлов получена максимальная медиана ОВ 31,6 мес [7].

Появление новых высокочувствительных и специфичных методов визуализации 2-го поколения (ПЭТ-КТ с холином или галлием, МРТ с использованием диффузионно-взвешенных изображений) позволяет сократить число пациентов с «неопределяемыми» микрометастазами, которых сегодня относят к стадии M0 и низкой распространенности процесса. Соответственно может измениться лечебный подход в отношении данной подгруппы пациентов.

Не менее существенно, что новые методы визуализации могут применяться у пациентов с подозрением на синдром радиологической вспышки (ложное прогрессирование) на фоне продолженной гормонотерапии абиратероном или энзалутамидом.

«Крайне важно своевременно различать псевдопрогрессирование и раннее прогрессирование, так как первичная резистентность к терапии абиратероном развивается у каждого третьего пациента, к энзалутамиду — у каждого четвертого, — уточнила проф. Хуссейн, ссылаясь на данные рандомизированных исследований III фазы COU-AA-301 и AFFIRM. — Контроль ПСА и клинической картины должны обязательно дополняться регулярными исследованиями визуализации». Разнонаправленная радиологическая и ПСА-динамика может быть обусловлена внутриопухолевой гетерогенностью — наличием клонов андроген-независимых и андроген-зависимых опухолевых клеток.

Отдельно следует выделить мелкоклеточный и другие «агрессивные варианты» РПЖ (англ. AVPC) с характерным отличием морфологического и молекулярного профиля [8–9], плохим прогнозом и низкой частотой ответа на гормонотерапию 2-й линии абиратероном. Напротив, отмечена высокая чувствительность данных опухолей к полихимиотерапии (комбинации доцетаксела и карбоплатина) [10].



Химиотерапия метастатического кастрационно-резистентного рака
предстательной железы (мКРРПЖ)

ДЕЙСТВУЙ СЕЙЧАС ПОКА ЕСТЬ ВРЕМЯ

ДЖЕВТАНА® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ
РИСК СМЕРТИ НА 30%^{1*}

Доказанная эффективность,
в том числе при резистентности к доцетакселу и ААТ^{1-3**}



ААТ – антиандрогенная терапия. 1. De Bono et al. Lancet. 2010; 367: 1147–1154. 2. Pezaro et al. European Urology 2014; 66 (3): 459-465. 3. Saad et al. Can Urol Assoc J. 2016; 10 (3-4): 102-109. * При применении в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы и прогрессированием заболевания на фоне предшествующей терапии доцетакселом в сравнении с группой пациентов, получавших преднизолон в комбинации с митоксантроном. ** При назначении кабазитаксела пациентам с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы после прогрессирования заболевания на фоне доцетаксела и/или антиандрогенных препаратов

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джевтана®.

Регистрационный номер: ЛП-001500. Торговое название: ДЖЕВТАНА®. МНН: кабазитаксел. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: В 1 флаконе с концентратом содержится действующее вещество: кабазитаксела ацетоновый сольват (в пересчете на кабазитаксел) – 60,00 мг, вспомогательное вещество: полисорбат-80 (pH 3.5) – 1,56 г. Показания к применению: Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном). Противопоказания: указания анамнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата, (полисорбат-80); количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мм³; тяжелая печеночная недостаточность (общий билирубин сыворотки крови > 3х ВГН); одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами; детский и подростковый возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: Рекомендованная доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м² площади поверхности тела, которая вводится путем однократной внутривенной инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Джевтана®. Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата Джевтана® проводится премедикация. Побочное действие: Очень часто встречающимися (≥ 10 %) нежелательными реакциями (НР) всех степеней тяжести были анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, анорексия, периферическая нейропатия (включая периферическую сенсорную и моторную нейропатию), пирексия, одышка, дисгевзия, кашель, алопеция. Часто встречающимися (≥ 5 %) НР ≥ 3 степени тяжести при применении препарата Джевтана® были нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость и астения. Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл (в комплекте с растворителем). Условия отпуска: отпускается по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SARU.CAB.17.09.1367

Представительство АО «Санofi-авентис груп»

125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Сегодня для применения при мКРРПЖ одобрены препараты доцетаксел, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид и радий-223. За исключением последнего, они логистически доступны в России. Все эти препараты доказали свою эффективность в отношении ОВ.

В международных рекомендациях не прописаны четкие указания по оптимальной последовательности лечения мКРРПЖ, и выбор препаратов осуществляется индивидуально с учетом сопутствующей патологии, степени распространенности заболевания, профиля токсичности и доступности [11]. Основываясь на данных серии ретроспективных исследований, эксперты рекомендуют воздерживаться от последовательного назначения новых гормональных препаратов (абиратерон и энзалутамид), учитывая высокую частоту перекрестной резистентности [12]. В крупном исследовании IV фазы PLATO в этом году было показано отсутствие достоверных преимуществ добавления абиратерона у пациентов с прогрессированием после терапии энзалутамидом. При мета-анализе 13 ретроспективных исследований у пациентов с мКРРПЖ после химиотерапии доцетакселом ($n = 1016$) была получена большая кумулятивная 12-месячная ОВ 76,4% при последовательном назначении кабазитаксела во 2-й линии перед гормонотерапией абиратероном. 12-месячная ОВ была достоверно ниже при обратной последовательности лечения (гормонотерапии перед кабазитакселом) или последовательном назначении гормонопрепаратов (абиратерон, энзалутамид), составив соответственно 61,3 и 28,5%.

В многоцентровом исследовании реальной практики FLAC ретроспективно изучалось применение кабазитаксела у доцетаксел-резистентных пациентов ($n = 574$). Наименьший показатель ОВ (30,1 мес) получен у пациентов, получавших только ХТ (доцетаксел и кабазитаксел), то есть 2 линии лечения. Максимальная медиана ОВ была достигнута у пациентов, последовательно получавших ХТ доцетакселом, кабазитакселом и затем гормонотерапию 2-й линии (40,1 мес). В группе пациентов, получавших гормонотерапию 2-й линии перед кабазитакселом, медиана ОВ была ниже и составила 37,1 мес.

«Возможное объяснение связано с механизмом действия таксанов (доцетаксел и кабазитаксел) на внутриклеточный аппарат микротрубочек, что приводит одновременно к ингибированию: 1) андрогенного сигнального пути, 2) к ингибированию эпителиально-мезенхимально-го перехода и 3) ингибированию опухолевого роста, индуцированного нейтрофилами», — резюмирует проф. Маха Хуссейн. Отсутствие биомаркеров в настоящее время не позволяет определить оптимальную последовательность лечения мКРРПЖ, однако очевидно преимущество трех последовательно назначаемых линий терапии, включающих ХТ, по сравнению с любыми 2 линиями. При назначении только гормонотерапии абиратероном и энзалутамидом отмечена меньшая медиана ОВ. Требуется проведение рандомизированных проспективных исследований для подтверждения полученных результатов, тем не менее важно не пропускать возможность своевременного назначения ХТ. ●

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Андрей Киричек**

Что нового в терапии мелкоклеточного рака легкого?

Еще несколько лет назад ответ на этот вопрос звучал как «к сожалению, ничего» или «почти ничего». Последние фармакологические разработки на ранних стадиях испытаний показывают результаты, позволяющие поверить в возможность успеха в этом направлении впервые за долгие годы.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), агрессивный вид нейроэндокринной опухоли из эпителия бронхов, составляет 13–15% всех случаев заболевания раком легкого. Для него характерны быстрый темп прогрессирования и большой метастатический потенциал (наиболее часто выявляются метастазы в головной мозг, печень и кости). Этим обусловлен высокий показатель летальности — 95%, — самый значительный среди всех видов онкологических заболеваний легкого.

МРЛ подразделяется на распространенный и ограниченный по расположению очага в пределах или за пределами одной половины грудной клетки. Комбинированная химиотерапия обладает высокой непосредственной эффективностью, однако чаще всего дает непродолжительный эффект: опухоль неизбежно рецидивирует, после чего общая выживаемость составляет в среднем около 6 мес.

В зависимости от длительности безрецидивного периода МРЛ разделяют на платино-чувствительный (безрецидивный период более 90 дней), резистентный (безрецидивный период менее 90 дней) и рефрактерный (отсутствие ответа на терапию 1-й линии). Чем длительнее безрецидивный период, тем более вероятность ответа на терапию 2-й линии.

К сожалению, вне зависимости от типа ответа на терапию при мелкоклеточной карциноме легкого, диагностированной на стадии распространенной стадии, рецидив практически неизбежен.

Заболеваемость МРЛ настолько тесно коррелирует с курением, в особенности в случаях наиболее выраженного злоупотребления (например, насчитывающего 30 пачко-лет), что возникновение опухоли у некурящих пациентов рассматривают как казуистику.

За последние 30 лет данный вид опухоли снискал печальную славу как стоящий в стороне от медицинского прогресса: более 60 препаратов различных классов, включая ингибиторы VEGF, IGFR, mTOR, EGFR и HGF, в ходе испытаний или демонстрировали очень незначительное влияние на общую выживаемость и продолжительность периода без прогрессирования, или не имели никакого эффекта. Параллельно с этим на фронте борьбы с немелкоклеточной карциномой удачные результаты следовали один за другим.

Дополнительные факторы — снижение общей заболеваемости в США, стигматизация МРЛ

как «болезни по вине пациентов», неудачи в испытаниях препаратов и последние данные медицинской статистики по стране — в совокупности привели к потере американскими фармкомпаниями интереса к разработке новых агентов для лечения этого заболевания. Тем не менее последний год ознаменовался некоторой положительной динамикой в данном направлении: было проведено немало исследований препаратов новых классов.

Данные о возможностях иммунотерапии при рецидивирующем МРЛ неоднозначны. Исследования KEYNOTE-028 и CheckMate 032, оценивавшие эффективность монотерапии пембролизумабом и комбинации ниволумаба с ипилимумабом, соответственно выявили носительную эффективность такой терапии: объективный ответ достигнут в 11% случаев при использовании ниволумаба и в 25% — при комбинированном лечении.

Однако при терапии 2 препаратами частота возникновения и тяжесть побочных эффектов оказались значительными, что нельзя игнорировать при принятии терапевтического решения: 16% участников исследования CheckMate 032 были вынуждены прекратить терапию из-за нежелательных явлений; 3 пациента умерли от аутоиммунных реакций (пульмонит, миастения и почечная недостаточность).

Частота развития побочных эффектов любой степени тяжести эффектов составила 82% при комбинированной терапии против 60% при монотерапии ниволумабом. Нежелательные явления III–IV степени при использовании 2 средств отмечались в 33% случаев, при лечении 1 препаратом — 14%.

Неудачи в попытках лечения платинорезистентных и нечувствительных опухолей, как правило, связаны с тем, что период времени, необходимый для кумуляции эффекта иммунотерапевтических агентов, зачастую превышает продолжительность жизни таких пациентов: из-за высоких темпов развития опухоли, а также усугубления чекпойнт-ингибиторами побочных эффектов, накопленных за время предшествующих курсов лечения.

Среди конъюгатов антител с лекарственными агентами в последнее время были предложены препараты Ровалпитузумаб Тесири (Rova-T) и Сацитузумаб Говитекан (IMMU-132). Как показало исследование в группе из 79 участников, Rova-T в 26% случаев приводит к серьезным побочным эффектам, хотя и несколько увеличивает продолжительность жизни

пациентов. Результаты для IMMU-132 более многообещающие: при использовании его как препарата 3-й линии в 14% случаев наблюдается ответ, а медиана общей выживаемости может достигать 7,5 мес.

Хоть и не ярко выраженные, но объективные преимущества в отношении частоты объективного ответа демонстрирует комбинация ингибитора PARP велипариба с темозоломидом по сравнению с темозоломидом, используемым отдельно (39% против 14%, $p = 0,016$). Однако значения медианы общей выживаемости в 2 группах отличались не столь значительно (8,2 и 7 мес при $p = 0,50$). Тромбоцитоз и нейтропения III–IV степени тяжести наблюдались намного чаще в группе «велипариб + темозоломид»: 50% против 9% и 31% против 7% соответственно.

Ингибитор транскрипции лурбинэктедин в сочетании с доксорубицином позволяет добиться значительного увеличения выживаемости пациентов: общая частота ответа и частота полного объективного ответа по данным исследования фазы I с эскалацией дозы с количеством испытуемых 21 чел, составили 67 и 10% соответственно. Тем не менее из-за тяжелых побочных эффектов (нейтропения III–IV степени в 96% случаев, фебрильная нейтропения III степени у 24% и IV степени у 5% участников) испытание III фазы требует рассмотрения вариантов поддерживающей терапии (в частности, Г-КСФ).

Эпигенетический модулятор RRx-001 — агент, вызывающий реполяризацию ассоциированных с опухолью макрофагов и нейтрофилов, — по итогам II фазы исследования QUADRUPLE THREAT в 50% возвращает клеткам карциномы чувствительность к препаратам 1-й линии совместно с препаратами платины. Препарат сам по себе обладает минимальной токсичностью и, по предварительным данным, оказывает протекторное действие на костный мозг и почки при терапии цисплатином.

Резюмируя сказанное, следует отметить, что в 2017 г. начала прослеживаться вселяющая оптимизм тенденция: некогда утраченный интерес исследователей, клиницистов и фармацевтических компаний к лечению МРЛ стал постепенно возвращаться. Исходя из этого, более справедливым на поставленный в заголовке вопрос будет ответ: «На самом деле, нового достаточно много». ●

Подготовила **Елизавета Спила**

Онкологическая служба доставки

Каждый врач-химиотерапевт назначает определенную схему лечения исходя из международных стандартов для конкретного заболевания и его стадии. Однако кто-то достигает полной ремиссии, а кто-то нет. У одного пациента мы наблюдаем IV степень терапевтического патоморфоза, а у другого нет даже его признаков. Такое поведение злокачественного новообразования всегда ставит в тупик специалиста и пациента. И все хотят понять, почему у пациентов с одинаковыми характеристиками опухоли такой разный ответ на терапию. В данном обзоре мы рассмотрим причины, по которым химиопрепарат не может достичь клетки опухоли и повлиять на нее.

ПОЧЕМУ ХИМИОПРЕПАРАТЫ НЕ ДОСТИГАЮТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Существует несколько причин, по которым лекарственное средство не может достичь опухолевой клетки. Первая и самая понятная из них — наличие естественных барьеров организма человека. Самый яркий пример — опухоли головного и спинного мозга, доставка химиопрепаратов к которым часто бывает затруднена за счет гематоэнцефалического барьера. Эта ситуация разрешается довольно просто: путем имплантации резервуара Оммайя либо проведения люмбальных пункций.

Вторая причина нарушения доставки препарата, уже не столь очевидная, — это вес пациента. Давно замечено, что лишний вес и ожирение становятся отрицательными факторами для прогноза онкологических заболеваний. Более того, во многих учебниках по химиотерапии можно найти информацию о редукции доз химиопрепаратов для пациентов, страдающих морбидным ожирением. Однако эти пациенты погибают не от осложнений, связанных с повреждением химиотерапией различных органов и систем, — основная причина плохого исхода заключается в прогрессии либо рецидиве онкологического заболевания. И, возможно, это связано с тем, что пациенты с большим весом просто не достигают терапевтической концентрации лекарственных препаратов, которые, в свою очередь, не могут в полной мере выполнить свою функцию. Тем не менее крупных исследований фармакокинетики и фармакодинамики химиопрепаратов у пациентов с ожирением пока не опубликовано, в связи с чем решение о редукции доз химиопрепаратов ложится на плечи лечащего врача-онколога. Еще одна причина — большой объем опухоли. Логично предположить, что чем больше опухоль, тем больше опухолевых клеток находится вдалеке от основных питающих сосудов. Из-за

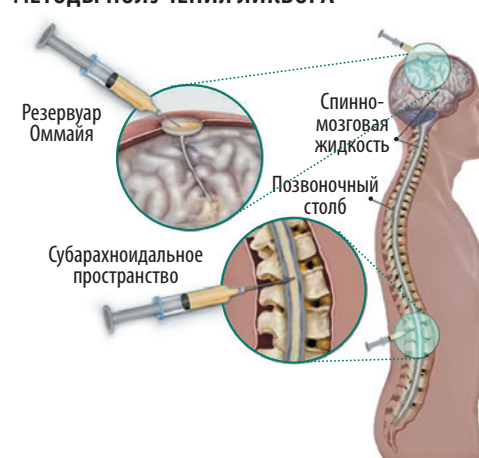
этого основной удар химиопрепаратов получают клетки, находящиеся по периферии основного опухолевого очага, таким образом, опухоль недополучает химиопрепаратов, что ведет к формированию резистентности клеток к лечению.

Существуют и другие более или менее изученные причины, связанные в основном с биологией самой опухоли, которые не позволяют лекарственным агентам достигать клеток опухоли и стимулируют развитие резистентности опухолевой ткани к химиотерапии. И чем их больше, тем активнее специалисты со всего мира стараются разработать способы преодоления этих препятствий.

БЛИЖЕ К КЛЕТКЕ

Существует много способов максимально приблизить химиопрепарат к опухолевой ткани. Созданные методы регионарной и локальной химиотерапии нашли широкое применение в различных сферах онкологии. Это инфузия и перфузия химиопрепаратов через артериальные сосуды, питающие опухоль, при опухолях печени, конечностей, головы и шеи, изолированная артериовенозная перфузия опухолей конечностей, внутрибрюшная, интраплевральная и интравезикальная химиотерапия при поражении серозных полостей и опухолях мочевого пузыря, уже упомянутая интратекальная химиотерапия при опухолях головного мозга, а также интравитриальная терапия при злокачественных образованиях глаза. Однако все эти методы имеют ограничения. Они показаны при ограниченном количестве нозологий, а для их проведения, как правило, требуется госпитализация в крупные онкологические центры, в которых имеется обученный персонал и технические возможности для выполнения подобных процедур. С начала двухтысячных годов набирают обороты исследования наночастиц, в которые можно упаковать химиопрепарат, и направлен-

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИКВОРА



ного транспорта, то есть таргетной доставки медикамента к клеткам опухоли. Идея поместить препарат в мини-контейнер, что делает его более устойчивым в организме, помогает создать наилучшую концентрацию и доставить в труднодоступные места, прижилась и активно используется. На стыке химии и материаловедения разработаны и разрабатываются множество наночастиц, способных доставлять химиопрепарат напрямую к клетке. Наибольшее распространение в настоящее время получили липосомы, искусственно созданные сферические везикулы, состоящие из одного или нескольких билипидных слоев. Гидрофильные лекарственные препараты включаются во внутреннее водное пространство липосом, а гидрофобные — в бислойную липидную мембрану. Эти частицы сходны с клеточной мембраной, поэтому легко проникают внутрь клетки и, как правило, гипоталлергенны. Многочисленные исследования выяснили также, что важен материал, из которого изготовлена липосома, так как от этого зависит ее тканевая специфичность. В ткани головного мозга и печени лучше проникают липосомы, изготовленные из гликолипида сульфатида, в ткани селезенки — из ганглиозида, в ткани легких — из сфингомиелина. Кроме того, липосомы возможно пэгиллировать, что дает им возможность дольше циркулировать в крови. Множество липосомальных препаратов используется в клинической практике, особенно это касается антрациклинов, среди которых Келикс (липосомальный доксорубин) и Даунозом (липосомальный даунорубин). Кроме того, множество антибактериальных и противогрибковых препаратов выпускается в липосомальной форме, в частности: такой антимикотик, как Амфотерицин Б, без которого часто невозможно контролировать системные микозы в гематологии, давно приобрел популярность в качестве своей липосомальной формы, препарата Амбизом. В настоящее время разрабатывается все больше новых форм нано- и микроконтейнеров для препаратов, возможно, скоро на смену липосомам придут экзосомы — наночастицы, получа-

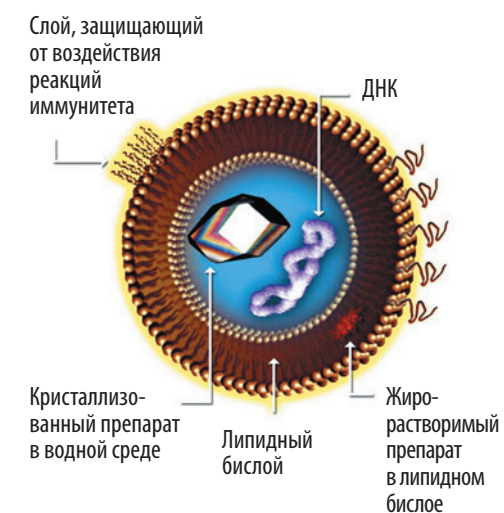
емые путем экзоцитоза из клеток человека или опухоли. Также сейчас разрабатываются методы использования сперматозоидов в качестве носителей химиопрепаратов.

ВИДЕТЬ ПРЕПЯТСТВИЯ

Однако несмотря на все новые разработки, даже использование препаратов в наночастицах не дает желаемого эффекта. В настоящее время в Университете Торонто (Канада) проводится крупное исследование по изучению причин, по которым наночастицы не могут достигнуть клеток опухоли. Студенты лаборатории интегрированных нанотехнологий и биомедицинских наук проф. Уоррена Чена обнаружили, что на своем пути наночастица встречает множество препятствий со стороны опухоли.

СТРУКТУРА ЛИПОСОМАЛЬНОГО КОНТЕЙНЕРА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ПРЕПАРАТОВ

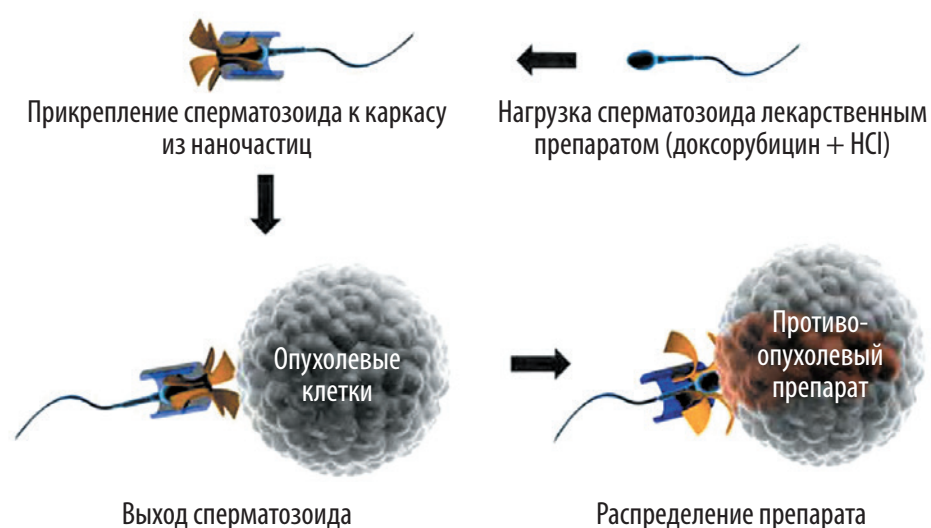
ЛИПОСОМА ДЛЯ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ



И сейчас ими разработана технология, позволяющая проследить путь нанопрепарата и визуализировать причины неэффективности таргетной доставки. С помощью технологии поверхностно-рассеянного света им удалось увеличить разрешающую способность визуализации в 1,4 млн раз. Кроме того, существует возможность увидеть наночастицы в 3D. Развитие этой технологии поможет не только объяснить биологические особенности опухоли, не дающие липосомальным частицам полностью проникнуть в нее, но и понять причины затруднения в доставке препарата у каждого конкретного пациента. Возможно, после доработки и адаптации этот способ визуализации частиц в тканях поможет направленному транспорту химиопрепаратов и всей химиотерапии сделать большой шаг вперед. ●

Подготовила **Марина Тихонова**

НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕРМАТОЗОИДА



Ранняя диагностика рака желудка. Проблемы и достижения в России и в мире

Сергей Сергеевич ПИРГОВ

К.м.н., в.н.с. эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Общепризнанный «золотой стандарт» выявления предраковых заболеваний и ранней диагностики опухолей желудка — эзофагогастродуоденоскопия. О показаниях к применению такого обследования, его доступности в России, а также о том, в каком направлении сегодня эволюционируют эндоскопические методы ранней диагностики, рассказал Сергей Сергеевич Пиргов.

— **Сергей Сергеевич, насколько актуальна сегодня в России проблема ранней диагностики рака желудка (РЖ)?**

— Ранняя диагностика злокачественных новообразований (ЗНО) — одна из приоритетных задач современной онкологии. Актуальность ранней диагностики РЖ именно для нашей страны особенно важна из-за высокого уровня заболеваемости и в связи с большими показателями запущенности. Мы в МНИОИ им. П.А. Герцена, ведущем онкологическом учреждении России, сейчас максимально фокусируемся на этих проблемах.

Сегодня в России выявляемость РЖ на I стадии катастрофически низкая — порядка 10–11%. Это более чем в 2 раза ниже по сравнению с другими часто встречающимися опухолями. Например, рак тела матки выявляется сейчас в России на I стадии в 65% случаев, рак щитовидной железы и почки — более чем у 40% пациентов.

Именно низкая выявляемость и становится причиной высоких показателей смертности населения от этого заболевания: в структуре смертности населения от ЗНО РЖ занимает 2-е место среди опухолей всех локализаций. Так, в 2016 г. РЖ заболели примерно 38 тыс. россиян, а умерли от него — 32 тыс.

Ранняя диагностика РЖ так важна еще и потому, что применение эффективных таргетных препаратов на поздних стадиях опухолевого процесса возможно у гораздо меньшего числа пациентов, чем в случаях других часто встречающихся раков. Причина в том, что в клетках РЖ выявляется очень мало рецепторных мишеней для таргетных лекарственных препаратов. Например, гиперэкспрессия HER2-рецептора наблюдается примерно у 30% женщин, больных раком молочной железы, что обуславливает возможность применения таргетных препаратов. А при РЖ этот показатель не превышает 10%. К сожалению, и иммунотерапия пока делает лишь первые шаги в борьбе с этим видом рака. В итоге самые современные виды лекарственного лечения метастатического РЖ могут дать надежду лишь немногим из пациентов.

— **Рак желудка так плохо обнаруживается на I стадии только в России или это общемировая ситуация?**

— В Японии, мировом лидере по качеству и масштабам скрининга рака этой локализации, начальные стадии РЖ составляют 67% всех впервые выявленных случаев этой опухоли. В России аналогичный показатель в 7 раз ниже. Усредненная 5-летняя выживаемость пациентов, у которых РЖ выявлен на любой стадии, в Японии уже достигает 60%, а у нас эта цифра почти в 2 раза ниже. Что же касается стран ЕС, то здесь выявляемость данной опухоли на I стадии не намного выше, чем в России, — около 20%.

— **Япония стала «скрининговым лидером» потому, что это одна из самых развитых стран?**

— Дело не совсем в этом. Япония относится к государствам Азиатско-Тихоокеанского региона, занимающим территорию, которая считается эндемичной по РЖ. Причем среди всех этих стран на 1-м месте по заболеваемости РЖ стоит именно Япония. За ней следуют Южная Корея, Китай, Монголия, ряд малых стран этого региона и Россия. В Японии РЖ — самое частое из всех онкологических заболеваний, в отличие от европейских стран и США, где лидирующие позиции занимают опухоли молочных желез, предстательной железы и толстой кишки. Еще в 1960-х годах в этой стране, провозгласившей тогда РЖ «национальным бедствием №1», на основе общегосударственной программы начались беспрецедентные медико-социальные мероприятия по скринингу этой опухоли. Значительную часть населения удалось убедить в необходимости прохождения регулярного обследования желудка, а врачей — быть настороже по отношению к этому раку у всех людей старше 40 лет.

” Пациентам с РЖ начальных стадий возможно выполнение органосохраняющего внутрипросветного эндоскопического лечения. И 5-летняя онкологическая выживаемость таких пациентов приближается к 100%. А среди пациентов с III–IV стадиями опухолевого процесса этот показатель не превышает 15%.

— **А в Европе и России заболеваемость РЖ примерно на одном уровне?**

— На самом деле в Европе она гораздо ниже. В Европейском союзе ежегодно выявляется примерно столько же новых случаев РЖ, как и в России: 32–35 тыс. Но ведь население нашей страны в 5 раз меньше, чем в Европейском союзе.

— **Современный скрининг проводится с использованием УЗИ, рентгенографии или эндоскопических методов?**

— УЗИ, как правило, «различает» опухоли желудка только больших размеров. Поэтому такое исследование непригодно для скрининга, направленного на выявление ранних форм РЖ. Начиная с 1960-х годов, японцы применяли в рамках их национального скринингового проекта рентгенографическое обследование желудка с сульфатом бария. Чувствительность данного метода для выявления РЖ II–III стадии удалось повысить до 30%. Но выше этой планки подняться не удалось. А плоские новообразова-

ния I стадии размерами до 3 см рентгенологическое обследование, как правило, не выявляло.

Подлинная революция в борьбе с РЖ в Японии произошла в конце 1990-х — начале 2000-х гг. Для скрининга стали использовать эндоскопическое исследование — эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), причем поголовно для всего населения старше 40 лет. Замечу, кстати, что себестоимость ЭГДС в 4–5 раз выше, чем рентгенографии. Сегодня по достижении 40-летнего возраста все японцы на бесплатной основе и независимо от того, насколько обширный пакет медицинского страхования может себе позволить гражданин, должны проходить такое обследование один раз в год. Или даже чаще, если у них выявлены предраковые заболевания желудка с высоким риском малигнизации. Еще одно государство кроме Японии, где применяется поголовный скрининг населения по РЖ, Южная Корея.

— **Догадываюсь, что поголовный скрининг РЖ с применением ЭГДС в нашей стране невозможен?**

— Вы правы. Но тем не менее это мероприятие было бы очень полезно для России, страны с высокой распространенностью РЖ. Поэтому в нашем Центре разрабатываются для представления в Минздрав РФ предложения по программам скрининга РЖ, а также мониторинга больных групп риска. Такие группы формируются с учетом возраста пациента и наличия у него предраковых заболеваний желудка. Среди них один из наиболее распространенных — мультифокальный хронический атрофический гастрит, в том числе с кишечной метаплазией.

Скрининговым методом для хронического атрофического гастрита может служить определение содержания и соотношения пепсиногенов I и II в сыворотке крови, а также антител класса IgG к бактерии *Helicobacter Pylori*. Необходимо отметить, что по мере увеличения тяжести атрофического гастрита показатель соотношения сывороточных пепсиногенов I и II снижается. Вместе с выявлением антител IgG к *H. Pylori* это служит прямым указанием на необходимость выполнения эндоскопического исследования.

— **То есть Вы называли методы лабораторного обследования, которые могут служить и молекулярными маркерами раннего РЖ?**

— Вы затронули сейчас крайне болезненную проблему ранней диагностики РЖ. Несмотря на огромные усилия специалистов в области лабораторной диагностики, пока не создано ни одного сколько-нибудь надежного онкомаркера для РЖ.

— **Тогда не могли бы Вы перечислить показания, по которым в России целесообразно проводить ЭГДС с целью ранней диагностики РЖ?**

— Такое обследование следует назначать всем пациентам старше 40 лет, которые самостоятельно обратились с жалобами на диспепсию к терапевту, а затем были им перенаправлены к гастроэнтерологу. Кроме того, в группу пациентов, которым показано регулярное эндоскопическое исследование, в обязательном порядке включаются и пациенты с предраковыми заболеваниями желудка. ЭГДС им должна проводиться по графику, назначенному врачом-гастроэнтерологом, в соответствии с международными стандартами. Например, при хроническом атрофическом гастрите следует проходить ЭГДС как минимум 1 раз в 3 года. И хочу подчеркнуть, что никаких специфических начальных симптомов РЖ, в том числе в качестве «синдрома малых признаков», не существует. И только ЭГДС как «золотой стандарт» скрининга сегодня может помочь в ранней диагностике РЖ.

— **Тут я не понял Вас, Сергей Сергеевич. Например, пациент пришел к терапевту с жалобой на диспепсию по вполне понятной причине: было семейное торжество, и все, кто сидел за праздничным столом, в том числе и наш больной, отравились несвежей пищей. И ему требуется ЭГДС, да еще с забором биопсийного материала?**

— Гастроэнтерологическая служба большинства развитых стран, а с недавнего времени и у нас в России, устроена так, что к гастроэнтерологу можно попасть только через «врача-привратника» — терапевта или семейного доктора. Именно они и фильтруют поток пациентов, проводя мотивированный отбор пациентов для врачей-гастроэнтерологов, которые назначают ЭГДС.

— **Насколько доступно сегодня в России такое обследование?**

— Большинство онкологических учреждений России в настоящее время в достаточной мере оснащены современным эндоскопическим оборудованием. Поэтому проблема доступности ЭГДС в регионах, как правило, не столь острая. Очередь на прохождение этого обследования, например, в московском регионе обычно не превышает 10–14 дней. Такой срок не критичен для прогрессирования раннего РЖ.

— **Видите ли Вы клинические проблемы применения ЭГДС в ранней диагностике РЖ? Например, есть ли разновидности этой опухоли, которые ЭГДС не выявляет?**

— Две основные разновидности РЖ — опухоли кишечного и диффузного типа. До сих пор мы говорили, в основном, о кишечном типе РЖ, который отличается относительно медленным ростом, четкими границами и возникает в слизистой оболочке желудка: обычно на фоне предраковых заболеваний в общем и хронического атрофического гастрита в частности.

Диффузный (инфильтративный) же РЖ — это тип опухоли с нечеткими границами. Такие опухоли характеризуются «ползущим» инфильтративным ростом, и процесс протекает значительно более агрессивно, чем при кишечном типе рака. Этот вариант опухоли достаточно часто встреча-

ется у молодых людей. При диффузном типе РЖ опухоль развивается в подслизистом слое стенки желудка, и ее рост происходит до определенного момента скрыто. Выявлена наследственная предрасположенность к диффузному РЖ: при наличии у родственников такого рака вероятность его развития в следующем поколении повышается почти в 6 раз. Так, доказано, что в ряде случаев развитие РЖ диффузного типа ассоциировано с дефектами гена E-cadherin/CDH1. Это похоже на ситуацию при раке молочной железы и яичников с определенными мутациями в генах BRCA 1/2.

К сожалению, опухоли диффузного типа при стандартной ЭГДС часто пропускаются. Но если к ЭГДС подключить дополнительные уточняющие методы, такие как эндоскопическое УЗИ (эндоскопическую ультрасонографию), то точность диагностики повышается. Частота диффузного варианта опухоли сейчас не превышает 20–25% от всех случаев РЖ. Однако удельный вес этой формы РЖ — чрезвычайно «злой» и трудной в диагностике и лечении — увеличивается во всех развитых странах.

— То, что я слышу от Вас в ходе нашей беседы, все менее звучит оптимистично...

— Значит, пришла пора сообщить нечто обнадеживающее. За последние 10 лет, по данным канцер-регистра нашего Центра, общая заболеваемость РЖ в России снизилась примерно на 20%. Это произошло потому, что на фоне практически не изменившейся заболеваемости диффузным РЖ снижается заболеваемость кишечным типом за счет все более эффективной борьбы с предраковыми заболеваниями желудка.

В ближайшие годы в странах с наиболее развитым здравоохранением эксперты ожидают внушительного прорыва в направлении профилактики и ранней диагностики РЖ. Летом этого года опубликованы документы Маастрихтского соглашения последней, V, ревизии Европейской рабочей группы специалистов по изучению хеликобактера. В соглашении отмечено, что, если пациент, проживающий в стране с высокой заболеваемостью РЖ, попал на прием к гастроэнтерологу в связи с жалобами на диспепсию, ему должна быть обязательно проведена ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка. Цели такого исследования — проверка наличия инфицированности слизистой оболочки хеликобактером и выявление предраковых заболеваний. Если заражение подтверждается, то независимо от того, страдает пациент хеликобактерным гастритом или нет, ему следует назначить антимикробную терапию по стандартной схеме. Поскольку хеликобактериоз сегодня считается самым опасным фактором риска РЖ, то становятся понятными те большие надежды, которые возлагаются на внедрение в клиническую практику Маастрихтских соглашений V ревизии.

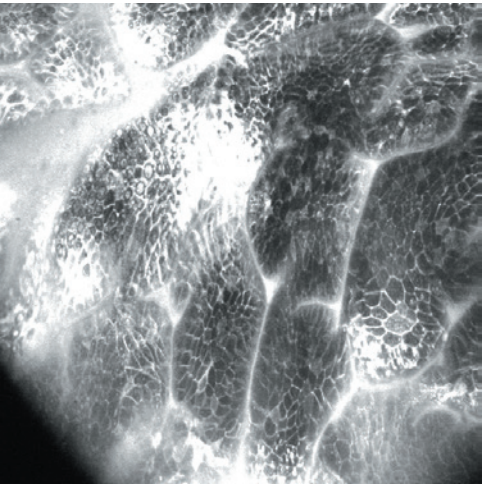
— А что можно сказать о динамике смертности по причине РЖ?

— Смертность населения нашей страны от РЖ сократилась почти так же значительно (приблизительно на 17%), как и заболеваемость им. Основная причина этого в том, что растет онкологическая настороженность врачей первичной сети здравоохранения. В результате все больше опухолей выявляется на ранней стадии, хотя этот показатель (9%) далек от удовлетворительного.

Например, в начале 2000-х гг. случаи выявления раннего РЖ были единичными. Сейчас же в эндоскопическом отделении нашего института мы каждый месяц обнаруживаем опухоли I стадии у 10–15 пациентов. И большинству пациентов проводится органосохраняющее внутрипросветное эндоскопическое удаление опухолей. Например, за 2015–2016 гг. мы диагностировали 186 случаев раннего РЖ. Это произошло потому,

что вырос поток пациентов с предраковыми заболеваниями желудка, которых к нам направляют терапевты и гастроэнтерологи.

Однако главная трудность в борьбе с РЖ сегодня состоит не в низкой доступности ЭГДС и даже не в слабой онкологической настороженности врачей, а в недостаточной информированности населения и безразличном отношении к своему здоровью. Большой месяцами сражается с нарастающими диспепсическими расстройствами народными средствами и зачастую приходит к врачу уже очень поздно. Проблема низкой приверженности пациентов к эндоскопическому исследованию, способному выявить ранний РЖ, характерна не только для России, но и для всего мира. Например, в Японии — с ее культом дисциплины — сегодня только 38% населения регулярно проходит ЭГДС. Остальные игнорируют назначение этой скрининговой процедуры и вообще крайне редко появляются у врача.



Ранний рак желудка. Стандартное эндоскопическое исследование в белом свете.

— Что же нужно сделать в нашей стране, чтобы увеличить поток пациентов в лечебно-профилактические учреждения, где выполняют эндоскопические исследования желудка?

— Нужны совместные энергичные усилия профессиональных сообществ терапевтов, гастроэнтерологов и онкологов, нацеленные на повышение онкологической настороженности врачей и грамотности населения. В нашем институте уже достаточно давно созданы алгоритмы по ранней диагностике РЖ, и важно ознакомить с ними как можно большее число участковых терапевтов и гастроэнтерологов. Нужны специальные лекции и мастер-классы по этой проблеме на медицинских форумах, научно-популярные публикации для населения в СМИ и регулярные выступления на телевидении по онкологическим проблемам — как это делает генеральный директор нашего Центра академик Андрей Дмитриевич Каприн. По его инициативе в наших филиалах уже несколько лет по субботам проводятся дни открытых дверей, на которые может прийти любой гражданин России и по ОМС получить первичное обследование любой локализации.

Недавно на наших сайтах мы разместили специальные графики-таблички для населения, в которых прописано, когда и у кого нужно проверять свое здоровье для раннего выявления ЗНО. Все это уже сегодня имеет очевидные положительные результаты.

Но без общероссийской программы по борьбе с РЖ невозможно добиться тех же результатов, к которым пришла Япония. Например, в рамках подобной программы в Японии уже многие годы идет мощная социальная ТВ-реклама по борьбе с РЖ.

В структуре «экзаменационных вопросов» для врачей в рамках непрерывного медицинского

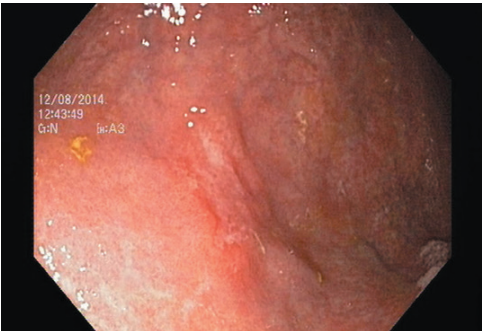
образования широко представлена тема ранней диагностики этих опухолей. Врач, плохо разбирающийся в этой проблеме, рискует не пройти аттестацию. В Японии создана и одна из лучших в мире систем образования для врачей по скринингу и ранней диагностике РЖ.

Большую работу проводит сегодня и Российско-японский фонд обмена научно-практическими медицинскими знаниями, благодаря чему уже свыше 500 наших врачей-эндоскопистов обучились в клиниках этой страны. До конца этого года в нашем институте откроется учебно-методический центр, где ежегодно будут получать подготовку свыше 50 таких специалистов. Пока такого центра не было, стажировки на базе нашего института проходили до 20 врачей-эндоскопистов в год. Преподавателями в этом центре будут наши коллеги, многие из которых обучались в Японии и подтвердили свою квалификацию многолетней практикой в России, научными публикациями и выступлениями.

— Вы говорили, что в МНИОИ им. П.А. Герцена эндоскопическое исследование желудка проводится на экспертном уровне. Что это значит?

— Отличная оснащенность и высокий уровень подготовки врачей нашего отделения позволяют нам проводить не «обычную ЭГДС», а мультимодальное эндоскопическое исследование, которое стало основой экспертной диагностики предраковых заболеваний и РЖ.

Такое исследование включает: осмотр слизистой оболочки желудка в белом свете, обследование с высоким разрешением, использование таких технологий, как аутофлуоресценция, узкоспектральная эндоскопия и эндосонографическое исследование, а также эндоскопию сверхвысокого увеличения (конфокальную лазерную эндомикроскопию и эндоцитоскопию).



Ранний рак желудка. Конфокальная лазерная эндомикроскопия с увеличением x1000. Клетки аденокарциномы.

Такой комбинированный подход дает возможность детально изучить слизистую оболочку не только на макро-, но и на микроструктурном уровне. Это с высокой точностью позволяет выявить различные этапы предраковых заболеваний и РЖ. В 2012–16 гг. с использованием мультимодального эндоскопического исследования мы обследовали более 500 пациентов.

Например, осмотр с высоким разрешением позволяет выявлять мельчайшие изменения слизистой оболочки желудка, оценивать ее в два раза с большей четкостью, чем при стандартной ЭГДС. Аутофлуоресценция — методика «красного флага». Она основана на феномене изменения спектра собственной флуоресценции опухолевой ткани при освещении ее светом с определенной длиной волны. Такая методика обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. Поэтому все выявленные участки слизистой оболочки с патологическим затуханием флуоресцентного сигнала дополнительно изучаются и с использованием других уточняющих эндоскопических методик, например узкоспектральной эндоскопии.

Данный метод, особенно в сочетании с увеличением изображения в 80–150 раз, позволяет оценить архитектуру ямок слизистой оболочки, состояние ее капиллярного русла, выявить расширение, извитость и деформацию капилляров, характерные для раннего РЖ.

Завершающий этап мультимодальной эндоскопической диагностики — эндосонографическое исследование. Оно позволяет оценить глубину инвазии опухоли в стенку желудка и масштабы поражения парагастральных лимфатических узлов. Экспертное эндоскопическое исследование в сочетании с квалифицированным морфологическим заключением позволяет выбрать и лечебную тактику: органосохраняющее внутрипросветное эндоскопическое лечение или «большое» хирургическое вмешательство.

Такой комплексный мультимодальный подход значительно повышает точность эндоскопической диагностики — в сравнении с эндоскопией без использования высоких технологий или при использовании каждого из методов в монорежиме. Точность комплексной мультимодальной эндоскопии, по данным специалистов нашего отделения, составляет: 84% — для мультифокального хронического атрофического гастрита, 98% — для кишечной метаплазии эпителия, 89% — для аденомы желудка с дисплазией эпителия низкой степени и 92% — для раннего РЖ.

— Это и есть направления, куда сегодня эволюционируют обсуждаемые нами эндоскопические методы?

— Сегодня наиболее точными уже считаются методы эндоскопии сверхвысокого увеличения: конфокальная лазерная эндомикроскопия и пока экспериментальная эндоцитоскопия. Они позволяют в реальном времени в процессе эндоскопического исследования визуализировать тканевую и клеточную структуру слизистой оболочки. Так, при использовании эндоцитоскопии эндоскопическое изображение увеличивается в 1000 раз. И оно становится сходным с гистологическим. То есть данный метод можно считать «прижизненной оптической биопсией». Разрабатываемая технология эндоцитоскопии — вторая методика сверхвысокого увеличения изображения слизистой оболочки, предварительно окрашенной витальными красителями. По получаемой картине она более схожа с цитологическим исследованием.

В результате такой «гистологии *in vivo*» формируется микроскопическое изображение столь высокого разрешения, что можно оценить микроструктуру ткани вплоть до размера клеточного ядра. В итоге выявляются опухоли размером менее 1 мм. А недавно порядка 15 установок для выполнения эндоцитоскопии было закуплено и для других российских клиник.

— И уже скоро традиционная биопсия при диагностике РЖ уйдет в прошлое?

— Не будем торопить события. Классическая морфологическая диагностика сегодня все еще очень актуальна. С использованием установок для конфокальной лазерной эндомикроскопии или эндоцитоскопии можно пока поставить предварительный диагноз и предположить тип опухоли. Но надеюсь, что эти технологии двигаются в направлении, которое в будущем и позволит устанавливать окончательный морфологический диагноз, и «превратит» врача-эндоскописта в эндоскописта-морфолога. ●

Подготовил **Александр Рылов**

Онконефрология

Онконефрология — новое и малоизвестное в России специализированное направление, которое занимается изучением функций и заболеваний почек у онкологических пациентов.

Сегодня в лечении многих онкологических заболеваний рекомендован междисциплинарный подход. Большинство пациентов нуждаются в комбинированном или комплексном лечении, поэтому проведение врачебного консилиума с участием хирурга-онколога, химиотерапевта и радиолога с целью разработки общего плана лечения становится обычной практикой. Однако онколог и нефролог также имеют много точек пересечения интересов, среди которых:

- острая почечная недостаточность;
- хроническая болезнь почек (ХБП);
- нефротоксическое действие противоопухолевой терапии;
- диализ и химиотерапия;
- радиационная нефропатия;
- ведение пациентов после нефрэктомии по поводу рака;
- обструктивная уропатия;
- терапия болевого синдрома у онкологических пациентов с ХБП;
- паранеопластический синдром с вовлечением почек;
- онкологическое лечение у пациентов с трансплантированной почкой;
- нарушение функции почек после трансплантации костного мозга и др.

Хроническая болезнь почек и рак тесно связаны между собой, причем эта связь носит двусторонний характер. Наличие онкологического заболевания — это фактор риска появления почечной недостаточности, в то же время сама ХБП может приводить к развитию рака. Например, на фоне онкологических заболеваний иногда возникает паранеопластическая нефропатия. Часто ХБП — следствие химио- или лучевой терапии или нефрэктомии по поводу рака почки. Прогрессирование онкологического заболевания, приводящее к нарушению оттока мочи из почек, также может вызывать постепенное развитие почечной недостаточности.

Обратная ситуация — пациенты, находящиеся на гемодиализе или получающие иммунодепрессанты после трансплантации, попадают в группу повышенного риска развития рака. ХБП и рак потенцируют друг друга, что особенно ярко проявляется при проведении токсичного противоопухолевого лечения. При нарушении функции почек может меняться биодоступность и профиль безопасности препаратов, оказывая влияние на эффективность лечения и повышая риск лекарственного повреждения почек *de novo* или приводя к прогрессированию ХБП. Компрометированная функция почек — нередкое явление среди онкологических пациентов, особенно пожилого возраста. В ряде случаев это связано с уже имеющейся ХБП, а иногда декомпенсация развивается в процессе лечения и прогрессирования онкологического заболевания даже при изначально неизменных показателях креатинина и мочевины.

Онкологические пациенты также находятся в группе риска развития острой почечной недостаточности (ОПН). ОПН наиболее часто возникает у пациентов, страдающих от рака почки, печени и множественной миеломы [1]. Сни-

жение функции почек ассоциировано с ухудшением прогноза заболевания. По данным Launay-Vacher V. (2010), 2-летняя выживаемость онкологических пациентов значительно ниже при наличии сопутствующей ХБП [2].

Перед планированием химиотерапии, когда производится оценка функции почек для расчета дозы препарата, приходится наиболее часто сталкиваться с ХБП. Снижение скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м²) встречается примерно у 4% людей молодого и среднего возраста, достигая 30% среди пожилых. Предполагается не менее частое снижение почечной функции при наличии онкологического заболевания [3].

По данным французского обсервационного исследования IRMA, в котором обследованы около 5 тыс. пациентов (средний возраст 51,8 лет) с различными солидными опухолями, повышенный уровень креатинина (> 100 мкмоль/л) наблюдался в 7,2% случаев. Однако после исследования клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта снижение функции почек (<90 мл/мин) выявлено более чем у 50% пациентов. Из всех назначений противоопухолевых препаратов в 53,4% случаев потребовалась коррекция дозы с учетом функции почек. Авторы работы акцентируют внимание на важности оценки функции почек у всех онкологических пациентов при помощи формул для расчета клиренса креатинина (Кокрофта-Голта и др.) даже при нормальном уровне креатинина в сыворотке крови [4].



Марат АБДУЛЛИН

Более подробно о том, как идет развитие онконефрологии в США, рассказывает Марат Абдуллин, доктор, нефролог медицинского центра Baystate, штат Массачусетс, США.

— Как развивается в США такое направление, как онконефрология?

— Очень активно. В нефрологических журналах есть обязательная колонка, посвященная вопросам онконефрологии. На крупных нефрологических конгрессах проводятся отдельные сессии по вопросам онкологии и болезни почек. Это связано с тем, что, благодаря успехам онкологии, выживаемость пациентов с этой патологией резко выросла. В настоящее время более 2/3 онкологических пациентов через 5 лет после постановки диагноза остаются живыми. Также резко возросло число больных на хроническом диализе и больных с пересаженной почкой. Лечение онкологических заболеваний у этих категорий пациентов также требует совместных усилий нефрологов и онкологов.

— Как на практике происходит взаимодействие онколога и нефролога? В каждом ли онкологическом учреждении есть штатный нефролог?

Целый ряд противоопухолевых препаратов может оказывать прямое или косвенное воздействие на функцию почек. Около 50% всех противоопухолевых препаратов выводятся преимущественно с мочой — либо в неизменном виде, либо в форме активного метаболита, — поэтому любое снижение клиренса почек приводит к накоплению потенциально токсических веществ и передозировке.

Хорошо известно о нефротоксическом эффекте традиционных химиопрепаратов (например, цисплатина). Однако в последнее время было разработано и внедрено в клиническую практику немало таргетных препаратов, имеющих широкий спектр нежелательных явлений со стороны почек, таких как гипертензия, протеинурия, острый интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия и различные электролитные и кислотно-щелочные нарушения. Это еще раз подчеркивает целесообразность консультирования пациентов, получающих противоопухолевое лечение, у квалифицированного специалиста, обладающего соответствующими знаниями и опытом.

В нашей стране решение о возможности начать пациенту химиотерапию на фоне снижения функции почек принимается лично врачом-онкологом без привлечения специалиста-нефролога, иногда на свой страх и риск. Конечно, риск есть всегда, но у пациентов с нарушением функции почек вероятность ее декомпенсации повышается. Поэтому изменения показате-

лей креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови (нередко даже незначительные) становятся причиной отказа пациентам в проведении системного лекарственного лечения. В лучшем случае может быть проведено лечение более щадящими, то есть менее токсичными, но и менее эффективными схемами химиотерапии.

Неоднозначно можно интерпретировать данные инструкции к лекарственным препаратам, гласящие, что препарат следует с осторожностью применять у пациентов с выраженным нарушением функции почек. С одной стороны, всегда производится аккуратный расчет дозы препарата с учетом степени нарушения функции почек, регулярный мониторинг креатинина и мочевины, есть возможности коррекции дозы препарата и отмены терапии в случае осложнений. Но, с другой стороны, может развиться серьезная декомпенсация почечной функции, и вся ответственность будет возложена на врача, проводившего лечение. Поэтому пациенты с нарушением функции почек, не говоря уже о получающих гемодиализ, сталкиваются с непреодолимыми сложностями в получении необходимого лекарственного лечения.

В роли третейского судьи, который способен разрешить «спор» между врачом и пациентом, может быть врач-нефролог, имеющий знания и опыт в ведении именно онкологических больных. Выступая как эксперт, онконефролог часть ответственности за решения берет на себя. ●

ного лечения? Какие меры профилактики и лечения используются в нефрологии?

— Очень часто онкологи и нефрологи принимают решение о дозе препарата у пациентов со сниженной функцией почек совместно. Я убежден, что онкологи чувствуют себя намного увереннее, получив одобрение от нефролога. Что касается мер профилактики, применяемых в нефрологии, то они зависят от конкретной ситуации. Исключительное значение имеет правильная оценка и коррекция водно-солевого и электролитного баланса. Существуют специфические меры профилактики при использовании различных видов химиотерапии, контрастных препаратов и так далее.

— Есть ли правовая составляющая в назначении консультации нефролога? Помогает ли экспертное заключение нефролога снять часть ответственности за проведенное лечение с онколога в случае развития осложнений?

— При возникновении спорных случаев экспертное заключение нефролога имеет огромное значение. В ситуации, когда нефрологическая консультация доступна практически всем онкологическим пациентам, врачу-онкологу при возникновении потенциально предотвратимых нефрологических осложнений будет трудно объяснить, почему он не воспользовался помощью коллег. Конечно, даже при использовании всех доступных мер не всегда удается избежать осложнений. Но правовая ситуация возникает, когда врач отходит от стандартов оказания медицинской помощи.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Анна Маркова

Как сообщить плохую новость?

Клинико-психологические модели SPIKES и PEWTER в онкологии

Сообщение травматичной для пациента и его семьи информации о плохом прогнозе представляет собой тяжелое испытание и для медицинского персонала, на который возложена эта задача, и для самих пациентов. Сегодня существуют две главные эмпирически обоснованные модели эффективной коммуникации медицинских работников с пациентами в такой ситуации: SPIKES (предложена Baile et al. в 2000 г.) и PEWTER (авторы Keefe-Cooperman и Brady-Amoon, 2013 г.).

В сфере здравоохранения «плохими новостями» принято считать любую информацию, которая изменяет представления пациента о будущем в негативную сторону, — это может быть новый диагноз или сообщение врача об обострении или прогрессировании хронического заболевания.

В странах Запада зачастую основная нагрузка, связанная с психологической поддержкой пациента и его родных и близких, ложится на средний медицинский персонал: медицинских сестер просят уточнить диагноз, пояснить детали, рассказать о последствиях, что, как правило, сопряжено с тяжелыми эмоциональными переживаниями. Однако медицинские работники старшего звена также ежедневно сталкиваются с подобными задачами. В нашей же стране сообщение подобных «новостей» было и остается именно врачебной обязанностью.

По данным различных исследовательских работ, большинству пациентов необходимо обсуждать диагноз и план лечения с членами семьи, причем желательным считается присутствие семьи при первой беседе с онкологом о неблагоприятном прогнозе. Многие пациенты предпочитают впервые услышать плохие новости непосредственно от сотрудников медицинского учреждения, а не от своих родных. Исследование Rao et al. (2016 г.) показало, что мужчины, в основном, предпочитают сразу получить полную информацию об их диагнозе и прогнозе; другое исследование продемонстрировало, что менее чем половина мужчин признает способ сообщения им неутешительного диагноза удачным. Зависимости предпочтительных моделей коммуникации

от возраста пациента ученые не выявили. Как сообщают Martins и Carvalho в своей статье 2013 г., вне зависимости от культурных особенностей пациенты испытывают больше доверия к опытным специалистам, выражающим сочувствие, заботу и надежду и выбирающим корректные формулировки.

Схемы сообщения врачами информации о неблагоприятном прогнозе, признаваемые удачными, зависят от традиций и культурных особенностей партнера по диалогу. В Китае принято считать, что информация о заболевании не должна доноситься медицинским работником до пациента в полном объеме из этических соображений, однако исследования выявили желание многих респондентов знать все подробности, касающиеся их заболевания, включая неутешительные. На основании этого был принят закон о праве граждан получать все данные о собственном здоровье от сотрудников медицинских учреждений. Как показал опрос 2004 г., среди жителей США корейского и мексиканского происхождения большинство участников предпочли бы не сообщать новости о неблагоприятном прогнозе родным и близким из опасений негативно повлиять таким образом на их заинтересованность в лечении.

В ряде культур наличие злокачественного новообразования трактуется как стигматизирующий фактор. Большинство опрошенных в Иране считают важной задачей медицинских работников просвещение населения, а также напоминание пациентам с онкопатологией о том, что поставленный им диагноз имеется у многих других людей, которые испытывают аналогичные трудности и проходят аналогичное лечение. Как сообщают в своей публикации Rao et al. (2016 г.), чтобы учитывать культурные и личные особенности пациента, необходимо в индивидуальном порядке выяснять, в каком объеме он бы хотел быть осведомленным о своем диагнозе и прогнозе.

Как наиболее важный фактор, от которого зависит эффективность коммуникации между врачом и пациентом в подобных ситуациях, большинством участников исследований отмечается физическое окружение. С точки зрения паци-

ента, типичные условия, в которых происходит разговор, признаны не способствующими установлению необходимого контакта по причине недостаточной уединенности и нехватки времени у специалиста для проведения с пациентом достаточно длительной беседы.

МОДЕЛИ SPIKES И PEWTER

Модель SPIKES разработана специально для работы в области онкологии, в частности для слушав рецидивирующего заболевания и показаний к паллиативной помощи. SPIKES — это аббревиатура, представляющая собой мнемоническое правило: Setting, Perception, Invitation/information, Knowledge, Empathy, and Summarize/strategize, что в переводе означает: окружение, восприятие, начало беседы/информация, доведение сведений до пациента, эмпатия и выводы/разработка стратегии.

Как рекомендуют авторы модели, в первую очередь следует выбрать тихое и уединенное помещение для беседы с пациентом. До начала разговора о диагнозе требуется удостовериться в том, что собеседник имеет правильные представления о заболевании и воспринимает ситуацию в соответствии с действительностью. Далее медицинский работник определяет для себя примерное содержание беседы и степень ее подробности в соответствии с личностью пациента. Затем информация дается пациенту открыто, напрямую, небольшими блоками и с минимумом медицинской терминологии. На каждом этапе следует убеждаться, не требуются ли собеседнику дополнительные разъяснения. Эмпатия подразумевает обращение внимания на эмоциональные реакции пациента и его близких и ответ на них подходящим образом, в сочувствующей форме. В конце беседы рекомендуется подытожить сказанное, после чего переходить к обсуждению возможностей медицинской помощи в данной ситуации.

Схема PEWTER исходно создана в помощь школьным психологам, но нашла свое применение и в клинической практике. Аббревиатура расшифровывается как Prepare, Evaluate, Warning, Telling, Emotional response, Regrouping preparation: подготовка, характеристика, предупреждение, сообщение, эмоциональный ответ, совместные усилия.

Подготовленность подразумевает четкое знание медицинским работником фактов, о которых пойдет речь, и готовность рассказать о заболевании простым повседневным языком. Перед началом разговора врач или медсестра должны охарактеризовать для себя пациента с точки зрения психологического и когнитивного статуса, оценить уже имеющиеся у него данные о заболевании. Предупреждение означает вводную фразу о том, что пациенту будут сообщены серьезные новые сведения. Перед сообщением негативных новостей пациенту рекомендуется дать некоторое время, чтобы подготовиться психологически к восприятию информации. Затем сведения о заболевании сообщаются в прямолинейной и спокойной манере. Рекомендуется давать пациенту не более чем по 3 элемента новых данных в каждой части беседы, делая паузы между частями и убеждаясь каждый раз в том, что собеседник понял содержание фразы специалиста. Оценка эмоционального состояния пациента необходима для того, чтобы беседа не исчерпала его психологические ресурсы: если медицинский работник видит, что партнера по диалогу захлестнули переживания и он не в силах больше воспринимать информацию, разговор следует прекратить и закончить на следующих приемах. По итогам разговора медицинский работник предлагает объединить свои усилия с пациентом для излечения, большей продолжительности и/или лучшего качества жизни. В большинстве ситуаций надежда может быть дана пациенту на вполне реальных основаниях. Специалист может быть вовлечен в процесс стремления к новым, зачастую пересматриваемым целям.

В сообществе клинических психологов консенсус в отношении единственно эффективной модели отсутствует. Схемы SPIKES и PEWTER имеют общие моменты и могут быть использованы в комбинации.

Для более детального изучения моделей и накопления с примерами авторы публикации рекомендуют ресурсы www.bbnfoundation.org/what-we-do/programs.html и www.breakingbadnews.org.

Подготовила **Елизавета Спила**

Издательский дом «АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КОЛОПРОКТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ГОЛОВЫ И ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКИЙ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ УРОЛОГОВ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ

ПUBLISH HOUSE

Наши издания доступны в печатной форме, на сайтах издательства, а также в мобильных приложениях

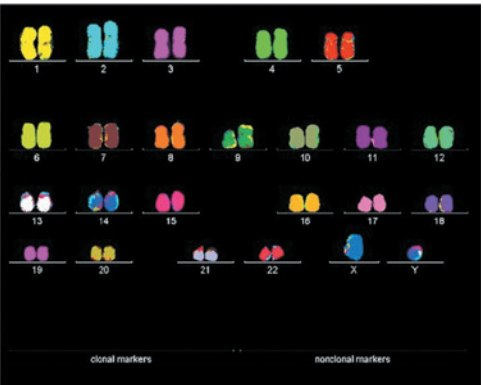
Биобанкинг в онкологии: вкладываем в будущее

В начале сентября флагман детской онкологии, клиника St. Jude в Мемфисе (Тенесси, США), открыл Childhood Solid Tumors Network. Это сеть, основная задача которой — обеспечение свободного (и бесплатного) доступа исследователей со всего мира к различным научным ресурсам, и в первую очередь к образцам опухолей, ксенографтам и клеточным линиям, собранным в госпитале St. Jude.

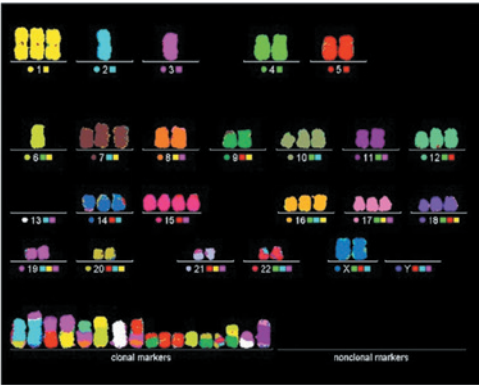
Для многих онкологов это событие прошло незамеченным, однако по сути St. Jude дала ученым ключ к своему уникальному биобанку, наличие которого так важно при исследовании злокачественных заболеваний. К сожалению, далеко не все специалисты в нашей стране понимают, что такое онкологический биобанк, как он работает и для чего нужен. В этой статье мы постараемся объяснить, как работает эта структура и почему так важно собирать образцы опухолей и делиться ими.

БЕССМЕРТИЕ ГЕНРИЕТТЫ ЛАКС

Онкология как наука зародилась и сформировалась лишь в XX в., а химиотерапия начала свое развитие только с конца 1940-х гг. Изобретение и введение в клиническую практику новых препаратов затруднены не только слабым развитием мировой фармацевтической промышленности, но и отсутствием биологического материала, на котором можно было бы эти препараты испытывать, который можно было бы изучать, чтобы понять основы клеточного канцерогенеза и процессов, идущих в опухолевой клетке.



Нормальный кариотип (мужчины).



Кариотип HeLa.

Все человеческие клеточные линии в лабораторных условиях не выживали, точнее, они жили очень короткое время, не давая ученым возможности их полноценно исследовать. Так

продолжалось до 1951 г., пока в один из медицинских центров США не поступила молодая женщина по имени Генриетта Лакс, погибающая от рака шейки матки. Биоптат ее опухоли был передан заведующему научной лабораторией Джорджу Гейу, который вырастил из этих клеток полноценную и бессмертную клеточную линию HeLa. Это был огромный шаг в развитии науки, так как позднее на этой линии испытывались многие онкологические препараты, вакцины от инфекций, антибиотики, проводились косметологические исследования и изучались гормональные рецепторы.

Сама пациентка умерла от рака шейки матки в возрасте 31 года. В 2010 г. о ее истории была написана книга «Бессмертие Генриетты Лакс», ставшая книгой года по версии «New York Times» и «Entertainment Weekly». А сама линия HeLa, изначально инфицированная ВПЧ и не имеющая предела Хейфлика, выросла и эволюционировала, дав начало другим клеточным линиям, которые сейчас служат моделями в онкологических, биоинформатических и молекулярных исследованиях. Таким образом, всего один опухолевый образец повлиял на историю медицины XX и XXI века. Чего же ждать от целого банка клеток, собранных у тысяч людей?

Вклады и проценты

Онкологический биобанк — это биорепоzitарий образцов опухоли, крови и других тканей пациента со злокачественным заболеванием, которые строго и аккуратно обрабатываются, учитываются и хранятся для медицинских и научных целей. Каковы же основные цели такого хранилища?

Несмотря на общие гистологические и иммунохимические характеристики, каждая опухоль уникальна: в процессе роста или лечения у нее появляются новые особенности, мутации, одни пулы клеток сменяются другими, обуславливая резистентность к химиотерапии и метастазирование. В рамках современной онкологии, когда все активнее обсуждается персонализация терапии и переход к таргетным и иммунологическим препаратам, без биобанкинга обойтись нельзя.

Для пациента сохранение первичного биоптата дает возможность повторить исследования первичной опухоли при появлении новых тестов, увидеть ответ опухоли на препарат *in vitro*, сравнить изначальный материал с полученным в процессе терапии или после ее окончания; в случае наличия семейного генетического заболевания анализ опухоли одного члена семьи может помочь в терапии или профилактике заболевания у другого.

Для ученых и фармакологов наличие банка образцов дает возможность изучить опухоль в ее нативном, «свежем» статусе, сравнить с образцами такой же опухоли других пациентов, выявить индивидуальные особенности, сопоставить данные исследования с клинической картиной, найти биомаркеры, влияющие на течение болезни и ответ на терапию.

го проводить тесты. Многие фармакологические исследования у таких пациентов лишены третьей фазы, так как количества пациентов недостаточно для проведения самой простой рандомизации. В некоторых случаях, например, как при ювенильном ксантогранулематозе, болезни Эрдегейма — Честера, число пациентов не превышает 300–400 за всю историю изучения заболевания.

ФУНКЦИИ БИОБАНКА



Особняком стоят детские новообразования и редкие опухоли взрослых. Мы знаем, сколько исследований появляется каждый год по темам рака молочной железы, желудочно-кишечного тракта или рака легкого. Ежегодно регистрируются новые препараты и методы лечения, позволяющие улучшить прогноз и увеличить выживаемость пациентов с часто встречаемыми в популяции видами онкозаболеваний.

Однако существуют злокачественные опухоли, которые встречаются редко или крайне редко. К таким относятся опухоли семейства саркомы Юинга и Ewing-like-саркомы, хондросаркомы, дендритоклеточные лейкозы, нелангергансклеточные гистиоцитозы, «взрослые» опухоли у детей и многие другие. В этой группе заболеваний крайне сложно вести клинические, лабораторные и фундаментальные исследования ввиду их редкости. Количество пациентов, которое онкомаммолог может набрать за год, в этих группах собирается по 10–20 лет, а порой и дольше. За это время происходит развитие технологий, диагностики и лечения, но нет материала, позволяюще-

В связи с такими популяционными особенностями прогресс в терапии этих новообразований идет крайне медленно. И именно здесь значение биобанкинга невозможно переоценить. Нельзя собрать достаточное количество пациентов в одном временном промежутке, однако наличие специально заготовленных образцов позволит проводить исследования *in vitro*, а также на ксенографтах, что значительно ускорит накопление знаний и разработку терапии.

ЗАКОНЫ И УСЛОВИЯ

Создание биобанков породило множество вопросов, прежде всего, этических и технологических. Образец ткани — безусловная собственность пациента, в связи с чем сбор, хранение и использование подобного материала возможны только после подписания добровольного информированного согласия (informed consent). В Российской Федерации нет отдельного закона о биобанкинге, регуляция деятельности происходит на основании федерального закона №180 «О биомедицин-

ских клеточных продуктах», который определяет отношения, возникающие в связи с разработкой, доклиническими и клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, производством, контролем качества, реализацией, применением, хранением, транспортировкой, ввозом и вывозом из Российской Федерации, а также уничтожением биомедицинских клеточных продуктов.

Глобальную регуляцию этических, экономических и информационных процессов биорепо- зитирования осуществляет ISBER (International Society For Biological And Environmental Repositories). Более подробно со стандартами можно ознакомиться на официальном сайте организации www.isber.org.

С точки зрения технологии биобанк должен выполнять четыре важные функции: сбор образцов, их обработку с целью максимального сохранения изначальных характеристик, хранение и аккуратную инвентаризацию.

Для осуществления перечисленных процессов нужен хорошо подготовленный персонал, а также надежные автоматизированные системы, которые позволяли бы автоматически загружать и выгружать образцы, маркировать и идентифицировать их по штрих-кодам, быстро искать материал, интегрироваться с электронными базами данных, сохранять постоянный температурный режим, настраивать уровень доступа для каждого пользователя, а главное — защитить образцы от постороннего доступа и контаминации другими клеточными продуктами.

Разные ткани и жидкости хранятся при разных температурах и в разных средах: каким-то достаточно –20 °С, другие нуждаются в жидком азоте и режимах менее –150 °С. Весь массив



данных должен быть обработан мощными компьютерами, позволяющими быстро получать информацию об образце и связанной с ним истории пациента, конвертировать ее в базы данных и таблицы, предоставляя возможность адекватного статистического анализа.

Без подробного анамнеза и характеристик пациента хранение образца бессмысленно, поэтому адекватный сбор и соотнесение такой информации с материалом напрямую влияют на качество работы биобанка.

БАНКИ И БИОБАНКОНОМИКА

В современных условиях клеточные материалы могут быть не только научным, но и ликвидным коммерческим активом — в первую очередь в отношениях с фармацевтическими компаниями. Однако этот актив крайне специфичен, что требует совершенно новых форм финансовых отношений и бизнес-моделей. В России функционирует один крупный коммерческий биобанк, Национальный Биосервис, сочетающий в себе исследовательский биорепо- зиторий с коммерческим биосерви-

сом широкого профиля. Он хранит образцы тканей и других материалов, собранных как у здоровых, так и у страдающих различными заболеваниями людей.

Работающий при Центре им. Алмазова в Санкт-Петербурге банк не специализируется на онкологических заболеваниях, поэтому назвать его онкобиобанком сложно. Некоммерческие онкологические биобанки создаются при НМИЦ Радиологии Минздрава и при НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва. Однако отечественным биобанкам предстоит пройти большой путь, чтобы стать в один ряд с наиболее крупными мировыми организациями. Так, биобанк клиники Мэйо, основанный в 2009 г., содержит образцы более 50 тыс. пациентов, UK Biobank — более 500 тыс., национальный биобанк Кореи — более 600 тыс. Один из старейших биобанков, открытый в 1984 г., принадлежит клинике Джона Хопкинса и в настоящее время — база для 40 исследований, из которых 18 — крупные мультицентровые проекты, осуществляемые NIH и CDC.

Несмотря на трудность и кропотливость работы в области биобанкинга, а также новизну отрасли, потенциал создаваемой базы огромен. На территории России живет более 144 млн человек, среди которых представители различных этносов и национальностей, имеющих разный генотип. Грубый показатель онкологической заболеваемости на 2015 г. составил 402,6 случаев на 100 тыс. населения. Невозможно переоценить богатство информации, которая могла бы быть собрана биобанком в России. Однако это возможно только при объединении знаний, технологий и экономики с активным участием врачей и пациентов. ●

Подготовила **Марина Тихонова**

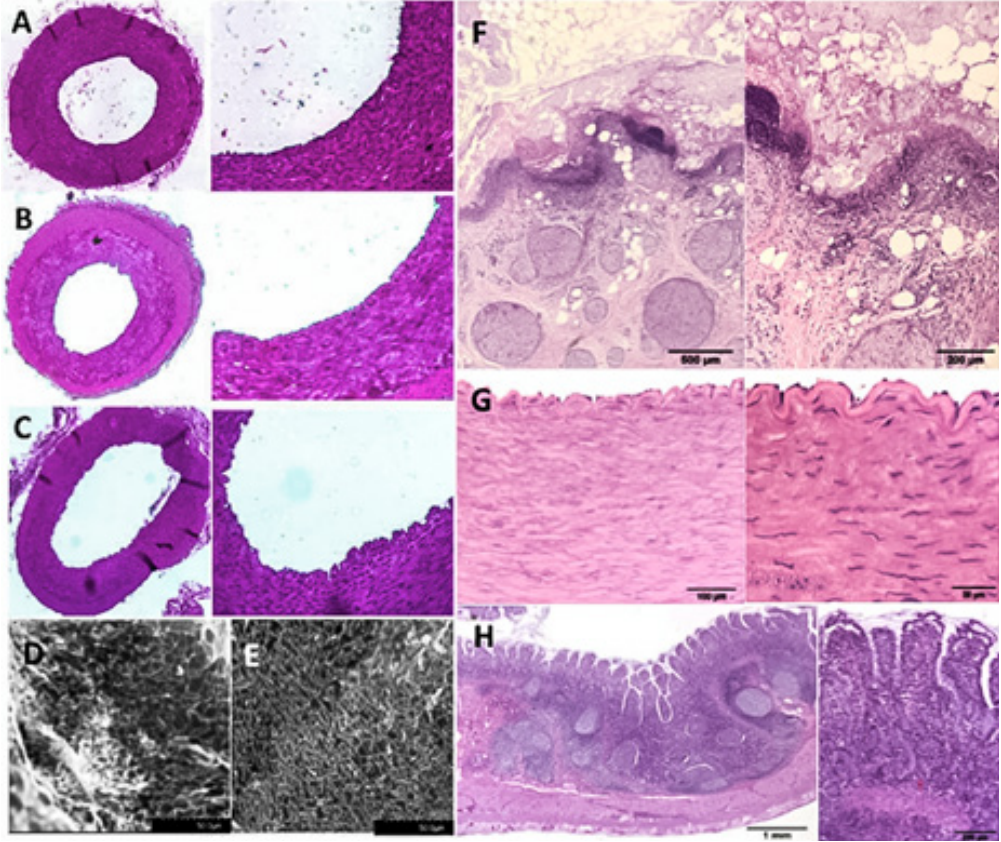
НОВОСТИ

Локальная гипертермия позволяет интраоперационно избавиться от опухолевых клеток в сосудах

Работа проводилась на различных линиях клеток протоковой аденокарциномы поджелудочной железы человека *in vitro*, на свиньях — *ex vivo* и *in situ* на мертвых животных, а также на мышях в режиме *in vivo*. Цитотоксичность оценивалась при помощи ДНК-связывающих флуоресцентных меток DRAQ7.

Принцип работы нового устройства, именуемого CorleyWare, основан на избирательной чувствительности опухолевых клеток к гипертермии. В отличие от ныне существующих аппаратов для радиочастотной абляции, стандартно поддерживающих в тканях температуру 70 °С в течение 5 мин, CorleyWare не вызывает коагуляционного некроза с последующим воспалением в окружающих здоровых тканях. Этот эффект нежелателен еще и потому, что способствует локальному тромбообразованию и ишемии нижележащих отделов, а в случаях, когда воздействие оказывается на артерии, может приводить к формированию псевдоаневризм и дальнейшему разрыву артериальной стенки.

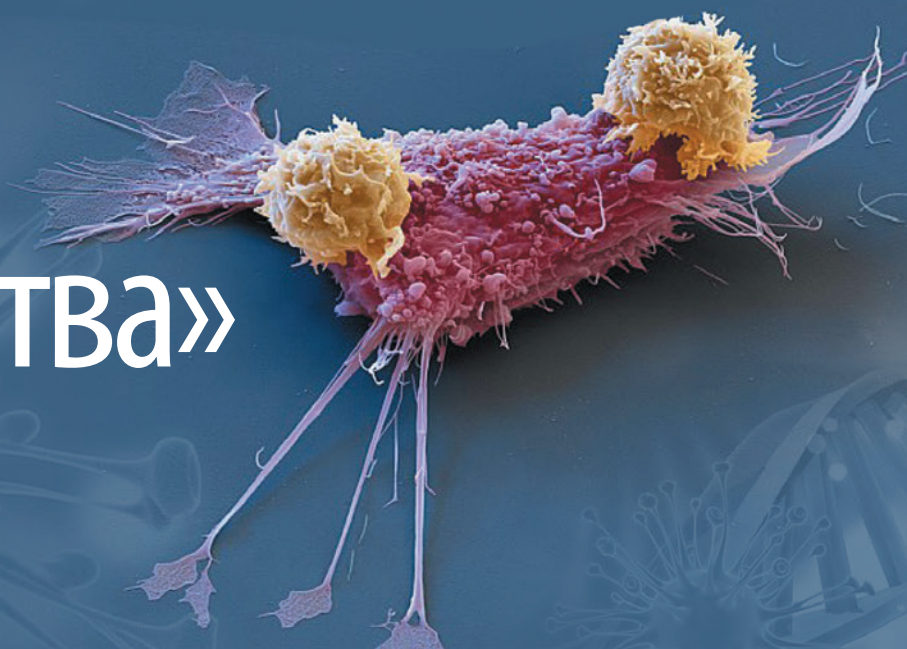
В ходе эксперимента найден оптимальный температурный режим, позволяющий воздействовать на клетки карциномы, не разрушая при этом здоровые, — 41–46 °С. Наиболее эффективная продолжительность воздействия составила 10 мин. Методами протеомики выявлены биохимические каскады, которые нарушаются при гипертермии, создаваемой CorleyWare; эти каскады включали в себя EGF, MAP-киназу, аденозин-монофосфат-активируемую протеинкиназу (AMPK) и IL-8. Разработка, продемонстрировавшая столь многообещающие результаты в исследовании на животных, в скором времени будет проходить испытания в клинике. ●



РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ПРИ ПОМОЩИ CORLEYWARE, ПАТОЛОГИЯ — ИНВАЗИЯ РАКОВЫХ КЛЕТОК В ВЕРХНЮЮ БРЫЖЕЧНУЮ АРТЕРИЮ.
А — бедренная артерия, не обработанная гипертермически; В — бедренная артерия после воздействия температуры 46 °С в течение 10 мин; С — бедренная артерия после воздействия температуры 55 °С в течение 10 мин; снимок внутренней оболочки D — интактной и Е, — обработанной при температуре 46 °С в течение 10 мин бедренной артерии, полученный с помощью сканирующего электронного микроскопа; F — подкожно-жировая клетчатка, окружающая сегмент артерии, обработанный гипертермически; G — мышечная оболочка и эндотелий этого сегмента; H — участок тонкой кишки. Справа — увеличенные изображения.

Подготовила **Елизавета Спила**

Иммунные «клеточные лекарства» в терапии рака



Адаптивная клеточная терапия (CAR-T) — это вид иммунотерапии онкологических заболеваний, при котором клетки крови выделяются из организма человека, культивируются или генетически модифицируются, а затем возвращаются в тело пациента. Это направление противоопухолевого лечения имеет уже 30-летнюю историю. Почему же столь трудной оказалась юность у метода, который в нескольких видах рака обеспечивает полную регрессию опухоли и почему сейчас ситуацию, похоже, «прорвало»? На эти и другие актуальные вопросы о CAR-T ответил Александр Владимирович Карабельский, к.б.н., директор департамента перспективных исследований биотехнологической компании BIOCAD.

**Александр Владимирович
КАРАБЕЛЬСКИЙ**
К.б.н., директор департамента
перспективных исследований
биотехнологической
компании BIOCAD



— Известно, что сегодня удалось добиться заметных успехов в лечении ряда врожденных заболеваний методами генной терапии. Как Вы думаете, возможно ли применение подобного лечения в борьбе с онкологическими заболеваниями?

— Действительно, для лечения некоторых орфанных, в том числе наследственных, болезней уже применяют методики, которые можно назвать генетической терапией. На сегодняшний день зарегистрировано несколько подобных препаратов, например для лечения гиперлиппротеинемии I типа, которая развивается из-за недостатка липопротеинлипазы. Или «продукт» на основе модифицированных ретровирусом аутологических CD34+ гемопоэтических стволовых клеток для лечения первичного аутосомно-рецессивного комбинированного иммунодефицита, который развивается в результате дефекта гена аденозиндеаминазы (так называемый синдром мальчика в пузырях).

Однако следует понимать, что это примеры моногенных, то есть обусловленных одним неработающим геном, заболеваний, в то время как в случае онкогенеза в раковых клетках мутируют, включаются, выключаются, копируются, теряют контроль экспрессии и так далее десятки или сотни разных генов, то есть любой онкологический процесс — это мультифакториальное (полигенное) заболевание. Среди многих мутировавших генов трудно выделить тот, который наиболее значим в плане индукции канцерогенеза, или тот, который сможет остановить трансформацию клеток или их убить. К тому же для патологических клеток характерна общая геномная нестабильность.

А это значит, что со временем мутаций и генетических нарушений становится все больше и больше, и общий «профиль» этих нарушений постоянно меняется. Поэтому полностью «отремонтировать» гены, мутации которых вызывают онкологическое заболевание, невозможно — ни сегодня, ни в обозримом будущем.

Но если не поднимать условную планку так высоко и согласиться с тем, что генетическими можно назвать и методы лечения опухолей, где приемы генной инженерии задействованы, но комбинируются с другими технологиями, тогда окажется, что генная терапия в онкологии уже имеет свою историю и уже находит применение в клинической практике.

Например, создан метод, при котором в ткань меланомы вводится генетически модифицированный онколитический вирус, способный реплицироваться в раковых клетках и убивать их и одновременно с этим обеспечивающий экспрессию цитокина GM-CSF, активирующего локальный иммунитет. Но, к сожалению, явных преимуществ по сравнению с традиционной фармакотерапией меланомы этот способ не показал.

Достаточно перспективным считаются технологии лечения злокачественных новообразований с помощью клеточных вакцин и мРНК-вакцин. Эти способы применяются тогда, когда опухолевые клетки недостаточно эффективно уничтожаются иммунной системой из-за дефицита опухолевых антигенов — молекул, по которым иммунная система отличает раковые клетки от здоровых.

В 1-м случае в кровь пациента вводят аутологичные антиген-презентирующие клетки (например, дендритные клетки), обученные ex vivo распознавать опухоль-ассоциированные антигены, например белок PAP (prostatic acid phosphatase). Таким образом, существенно усиливается опухоль-специфичный иммунный от-

вет. Метод оказался эффективен в терапии метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы. Однако компания-производитель испытывает сейчас сложности с реализацией продукта в связи с его высокой заявленной стоимостью и низким спросом со стороны практикующих врачей, что объясняется не только технически трудоемкой процедурой генерации аутологических клеток, но и отсутствием по-настоящему прорывной эффективности препарата, в частности по кривым выживаемости, по сравнению с классическими подходами, что делает подобный вид терапии не самым лучшим выбором по соотношению «цена—качество».

Технология мРНК-вакцинации предполагает доставку в опухолевые клетки смеси мРНК, кодирующих несколько высококонсервативных опухолевых антигенов. Кроме того, в последние годы получило развитие направление персонализированных вакцин, состоящих из опухоли-специфичных мутантных вариантов антигенов, так называемых неоантигенов. Технологию можно назвать способом «подставы» злокачественных клеток перед иммунной системой. В результате антигены эффективно презентуются Т-лимфоцитам, и тогда даже опухоли с низкой иммуногенностью вызывают сокрушительный иммунный ответ. Особенно эффективной видится комбинация таких вакцин с моноклональными антителами — чекпойнт-ингибиторами, которые не позволяют раковым клеткам подавлять активность лимфоцитов. Несколько компаний в мире, как и BIOCAD в России, разрабатывают эту технологию, но пока были только первые попытки клинического применения.

— Тогда какой из методов генетической противоопухолевой терапии, возможно в комбинации с другой технологией, сегодня оказывается успешнее всего?

— Это разновидность иммунотерапии — так называемая адаптивная клеточная терапия

(CAR-T — Cell Therapy, от англ. chimeric antigen receptor), при которой циркулирующие иммунные клетки выделяются из крови пациента, культивируются и генетически модифицируются ex vivo в сертифицированных GMP лабораториях, а затем возвращаются пациенту в более высокой концентрации (как правило, это несколько миллионов клеток). Таким образом, в случае CAR-T в роли лекарственного вещества выступают сами модифицированные клетки, полученные с помощью технологий трансгенеза.

— Это, конечно, инновационная технология?

— На самом деле идея создания химерных антигенных рецепторов принадлежит израильскому ученому Зелигу Эшхару из Института наук имени Вейцмана. В 1989 г. он и его коллеги создали первые трансгенные Т-лимфоциты с этими рецепторами. Но клиническое испытание с участием пациентов, страдающих раком яичников, где была применена CAR-T, прошло только в 1996 г. Результат был, но довольно скромный. Совершенствование CAR-T-технологии продолжилось уже в нашем веке. Сегодня в мире одобрено свыше 400 клинических исследований с применением CAR-модифицированных лимфоцитов, и из них больше половины — в онкогематологии. Растущий интерес к CAR-T позволяет ожидать, что фронт этих работ будет расширяться с каждым следующим годом.

— В чем ключевая идея подхода CAR-T в лечении рака?

— Ключевая идея лечения с помощью генетически-измененных Т-лимфоцитов — это высокая таргетная специфичность такой клетки и ее способность к персистенции в организме (пролиферации клетки после введения и контакта с антигеном и поддержание общего пула опухоли-специфичных активных клеток в течение длительного времени). Химерный рецептор (CAR, chimeric antigen receptor) вооружает ее способностью адресно распознавать

только клетки опухоли, на которой находится опухолевый маркер. Но просто узнать такие клетки — это еще недостаточно для их уничтожения. В ответ на связывание с мишенью лимфоцит активируется за счет наличия в составе химерного рецептора специального сигнального фрагмента.

Напомню, что природный Т-лимфоцит несет на поверхности рецепторный комплекс, который состоит из Т-клеточного рецептора, связанного с сигнальным модулем CD3. С другой стороны, все клетки организма имеют на поверхности белки главного комплекса гистосовместимости, с помощью которых короткие пептиды-антигены предъявляются на контроль иммунным клеткам. Т-рецепторы проверяют эти антигены и, если они чужеродны для организма, активируют лимфоцит посредством CD3.

фоцит при связывании антигенраспознающего фрагмента с антигеном на поверхности опухолевой клетки. Все эти модули собраны в одну аминокислотную цепочку, кодируемую одним геном. Такая конструкция рецептора позволяет трансгенным цитотоксическим лимфоцитам успешно выполнять все их «дозорные» и «разрушительные» задачи по отношению к раковым клеткам.

— **Какие сегодня существуют направления развития CAR-T?**

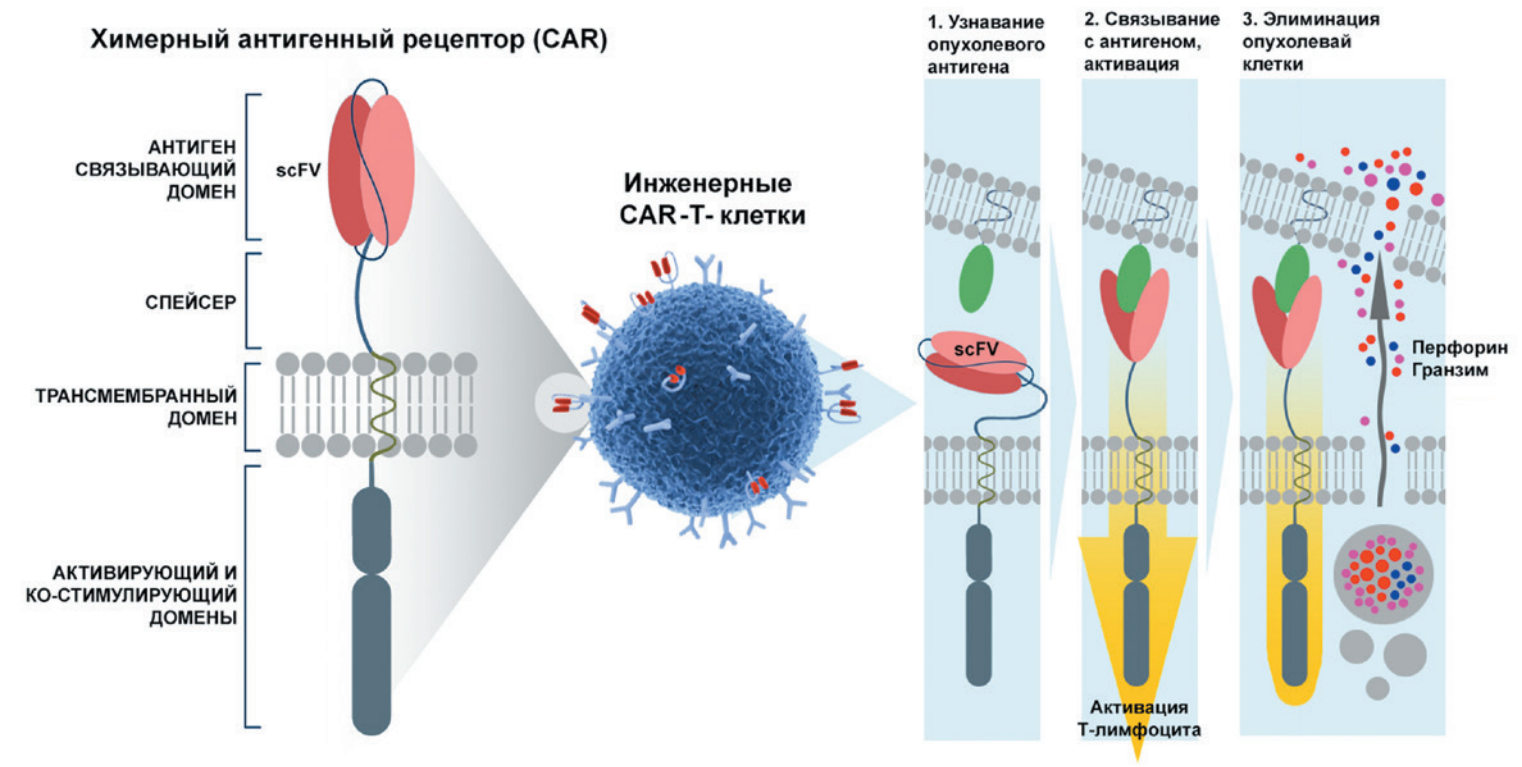
— Я бы выделил три.

Первое — это непосредственная модификация самого рецептора путем добавления или комбинации различных модулей для усиления цитотоксического действия и пролиферации клеток, выброса дополнительных цитокинов и, что особенно важно, для выживания клеток *in vivo* после введения.

цитотоксическим потенциалом, но хранят информацию о ранее действовавших антигенах и формируют быстрый вторичный иммунный ответ. Подчеркну, что и уже описанные мной трансгенные цитотоксические лимфоциты могут сохраняться в крови достаточно долго — до нескольких месяцев. И такая персистенция очень важна, поскольку, пока сохраняется мишень на поверхности опухолевых клеток, трансгенные лимфоциты останутся в организме и будут убивать эти клетки. Что же касается Т-клеток памяти, то их достаточно ввести пациенту в совсем небольших концентрациях. В случае присутствия опухолевых клеток произойдет быстрая клональная экспансия Т-клеток, и затем они, даже после уничтожения опухоли, сохранятся в теле человека навсегда, что гарантирует отсутствие рецидива в будущем. Единственная возможность рецидива — это появление клона CD19-негативных В-клеток.

рецептор, что снижает риск их атаки на клетки пациента — неспецифическая активность on target off tumor (похоже на эффект трансплантат против хозяина, или graft versus host). Тем не менее пациенту приходится проводить предварительную лимфодеплецию — удаление собственных иммунных клеток, способных подавить активность CAR-T-лимфоцитов, чтобы убрать вероятность их отторжения (эффект «хозяин против трансплантата», или host versus graft). В настоящее время также ведутся исследовательские работы по созданию клеток, которые не будут ингибироваться и распознаваться как чужеродные, и, таким образом, общая процедура лечения станет еще проще и безопаснее. При аллогенных трансплантациях не надо изготавливать клетки индивидуально для каждого пациента, но можно иметь готовый клеточный препарат, пригодный для хранения и применения всем пациентам с данным типом опухоли. Это и есть главное преимущество данного метода по сравнению с аутологичными трансплантациями.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ CAR-T



— **Речь в основном идет о терапии лейкозов. Если ли уже клинические результаты, демонстрирующие эффективность терапии? И что известно о возможностях терапии с помощью CAR-T других видов онкологических заболеваний?**

— На самом деле технологии CAR-T пытаются применять не только в онкогематологии. Уже известно более 30 высокоспецифичных мишеней на поверхности разных типов опухолевых клеток, где есть потенциал использования CAR-T. Около 12 этих мишеней действительно связаны с гематологическими опухолями, где CAR-T-технологии используют для лечения острого и хронического лимфолейкоза, множественной миеломы, лимфом и так далее. И следует отметить, что в борьбе с онкогематологическими заболеваниями CAR-T действительно демонстрирует беспрецедентные результаты.

Два года назад на ежегодном конгрессе Американской ассоциации гематологов были представлены итоги клинического исследования, где трансгенные лимфоциты применялись при лечении детей и взрослых пациентов, страдающих острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и резистентных к стандартной терапии. В течение года после начала CAR-T полной ремиссии, а значит, и полного уничтожения опухоли удалось добиться у 85% участников исследования, а в группе больных детей — даже у 90%. Полный регресс опухоли у значительной части пациентов, которым вводилось обсуждаемое нами «клеточное лекарство», зарегистрирован и при нескольких других видах гемобластозов, при этом вообще ответ (полный или частичный) наблюдали у более чем 50% пациентов. Это великолепный результат!

В терапии же некоторых солидных опухолей полученные результаты немного скромнее, но при этом получен эффект, который был ранее недостижимым с использованием традиционной противоопухолевой терапии. Однако полное излечение от метастатического рака, устойчивого к любой известной терапии, в таких ситуациях наступает намного реже.

Самыми впечатляющими мне кажутся результаты, полученные при лечении CAR-T глиобластомы. Это наиболее частая и самая агрессивная форма злокачественных новообразований мозга, которая составляет не менее 52% первичных опухолей мозга и до 20% всех внутричерепных опухолей. Распространенный трижды негативный рак молочной железы, нейробластома, рак яичников — здесь также CAR-T оказалась высокоэффективной: в неко-

Активированный цитотоксический Т-лимфоцит убивает чужеродную клетку сам посредством индукции апоптоза, секрецией гранзимов или выделяет цитокины, привлекающие другие иммунные клетки.

Трансгенные же лимфоциты вместо/помимо обычных Т-рецепторных комплексов синтезируют искусственно созданные CAR. Химерными они называются, поскольку собраны в единую молекулу из разных модулей. Антигенраспознающий модуль представляет собой вариабельный фрагмент моноклонального антитела в формате single chain (scFv — сшитые через линкерные аминокислоты легкая и тяжелая цепи антитела), который отвечает за связывание со специфичным антигеном на поверхности раковых клеток-мишеней. Большинство применяемых сегодня химерных антигенных рецепторов, которые есть в клинике, предназначены для распознавания специфического маркера CD19, находящегося на поверхности В-лимфоцитов.

Кроме антигенраспознающего модуля в состав химерного рецептора входят гибкий пептидный линкер-шарнир, позволяющий рецептору отклоняться в разные стороны для облегчения его связывания с антигеном, трансмембранный участок и внутриклеточный сигнальный фрагмент, задача которого активировать лим-

Второе направление связано с дополнительной генетической нагрузкой модифицированных клеток. Например, это клетки CAR-T 4-го поколения, так называемые вооруженные CAR-T (armored CARs), в геном которых помимо кодирующих CAR-генов введены дополнительные трансгены для усиления противоопухолевого ответа, например IL-12. В борьбе с лейкозами уже используются лимфоциты, где помимо знакомого нам CAR-рецептора, распознающего универсальный антиген В-лимфоцитов, экспрессируется ген рецептора эпидермального фактора роста человека. Этот добавочный рецептор лишен нескольких обычных фрагментов, но сохраняет область связывания с лекарственным антителом — цетуксимабом. Такая конструкция позволяет лучше сортировать и концентрировать модифицированные CAR-лимфоциты на стадии подготовки «клеточного лекарства», а после инфузии пациенту трансгенные клетки из организма можно достаточно легко удалить в случае возникновения побочных эффектов.

Третье направление — это модификация химерными рецепторами не цитотоксических Т-лимфоцитов, а натуральных киллеров (NK), клеточных линий на основе NK или даже субпопуляций Т-клеток после дополнительной сортировки материала после афереза, например Т-клеток памяти (TCM). Т-клетки памяти обладают меньшим

— **А как готовится это «клеточное лекарство» на основе трансгенных лимфоцитов?**

— Опишу сначала тот способ приготовления клеточного препарата, который начал применяться еще в прошлом веке израильскими иммунологами. Из крови пациента получают популяцию цитотоксических Т-лимфоцитов и культивируют их в питательной среде. Затем в эту среду вносят вирус-вектор (рекомбинантный ретровирус, или лентивирус), содержащий ген CAR, специфичный для клеток именно той опухоли, которая есть в теле этого пациента. Вектор обеспечивает интеграцию трансгена в геном. Полученные клетки, экспрессирующие CAR, проходят экспансию до нужной концентрации и затем их вводят пациенту. С момента получения первичного материала до момента инфузии уже модифицированных клеток проходит, как правило, 2–3 нед. Такие CAR-T-лимфоциты называются аутологичными, то есть полученными от самого пациента. В текущих клинических испытаниях используется в основном именно такой способ.

Интересным с точки зрения доступности терапии для пациентов (с меньшей зависимостью от географической локализации) выглядит направление получения не аутологичных, а аллогенных клеток. Это те же Т-лимфоциты, но полученные от здорового человека. У этих клеток отключают их собственный Т-клеточный

торых случаях ответ на лечение получен примерно у 50% и более пациентов.

К сожалению, обнаружение эффектов CAR-T по отношению к опухолевым клеткам крови, экспрессирующим ко-рецептор CD19, пока можно сравнить с открытием некоего неповторимого в природе золотого самородка. И мы пока до конца не понимаем, почему именно при ОЛЛ терапия CAR-T демонстрирует отличные результаты, в то время как при применении клеток на тот же маркер, но для лечения других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний эффекты заметно слабее. В случае солидных опухолей, несмотря на использование высокоспецифичных опухолевых маркеров как мишеней для модифицированных лимфоцитов, активность CAR-T снижена за счет ингибирующего опухолевого микроокружения и затрудненного проникновения (инфильтрации) клеток в строму опухоли.

— Почему же это не случилось раньше, ведь CAR-T усовершенствуется уже более 30 лет?
— У этого метода есть много подводных камней. И преодолеть пока удалось далеко не все из них. Самым грозным из этих препятствий я бы назвал недостаточно высокий профиль безопасности CAR-T.

К счастью, риска онкогенеза здесь нет. Но нередко случаи побочных эффектов, в том числе выраженной нейротоксичности. Главные причины этого — синдром выброса цитокинов и так называемый нетаргетный эффект.

«Цитокиновый шторм» — это одновременное выделение в ответ на введение пациенту трансгенных клеток целого пула иммунных медиаторов воспаления. У пациентов начинаются лихорадка, озноб, рвота и понос. Это состояние поддается коррекции поддерживающей терапией. Нетаргетный эффект заключается в атаке CAR-T-лимфоцитов на здоровые клетки. Ведь, с одной стороны, антигены опухолей могут экспрессироваться и в здоровых тканях, а с другой — на поверхности модифицированных клеток остается родной Т-клеточной рецептор определенной специфичности, который тоже может активировать лимфоцит.

Для преодоления эффекта действия клеток на здоровые ткани уже используются технологии нокаута TCR и создаются мультиспецифичные CAR-T-клетки. Последние экспрессируют не один химерный рецептор, а два или более, которые связываются с разными антигенами опухоли. И активация трансгенного лимфоцита происходит только тогда, когда клетка-мишень обладает полным набором таких антигенов. Возможен и обратный вариант.

Если антиген основного CAR присутствует одновременно и у опухоли, и у какого-либо типа здоровых клеток, дополнительный рецептор (в этом случае он называется ингибиторным) распознает белок — маркер нормальной ткани и блокирует активацию лимфоцита. Еще один прием борьбы с нетаргетной цитотоксичностью — создание CAR, активация которого приводит не к непосредственной его атаке на клетку, а к экспрессии трансгенных цитокинов, привлекающих в опухолевую ткань различные иммунные клетки организма.

Таким образом, проблему безопасности CAR-T я бы отнес сегодня к первому же пункту на повестке дня развития данной технологии. И компания BIOCAD, хотя мы начали разрабатывать методы CAR-T недавно, уже работает над тем, чтобы это лечение стало более безопасным.

Если же говорить о других сложностях в развитии этого метода, то я бы назвал малопонятные пока ситуации, когда раковые клетки все же уходят от противоопухолевого ответа даже со стороны столь мощного бойца с опухолями, как трансгенный лимфоцит. Это происходит, в частности, из-за потери опухолевой клеткой своего рецептора-маркера, после чего лимфоцит «пускает ее из виду». Это как раз тот случай CD19-негативного В-клеточного лейкоза, о котором я упоминал раньше.

Еще одна проблема — подавление противоопухолевого ответа за счет реакции со стороны опухолевого микроокружения. В данном случае очевидным решением становится использование комбинации препарата CAR-T с антителами чекпойнт-ингибиторами. Насколько мне известно, несколько клинических исследований эффекта комбинации антител и CAR-T уже инициированы.

— Расскажите, пожалуйста, подробнее о том, как Ваши коллеги из компании BIOCAD развивают технологии CAR-T.
— Мы сосредоточились на усовершенствовании способов эффективного трансгеноза иммунных клеток и способах расширения терапевтической доступности подобных технологий для пациентов (пока на модели В-клеточных лейкозов). Для этого мы ищем способы создания универсального аллогенного продукта (или технологии), рассматриваем возможность использования не только Т-клеток для модификации CAR, ищем пути преодоления опухолевой резистентности. Наша цель — максимально упростить процедуру генерации безопасных CAR-T и подобрать комбинацию подходов для эффективного лечения солидных опухолей различной этиологии.

Мы накопили достаточный потенциал для того, чтобы работать максимально самостоятельно, и не участвуем в международных коллаборациях по этому направлению. Однако мы постоянно поддерживаем контакт с коллегами из Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), которые также занимаются технологиями CAR-T, обмениваемся опытом и знаниями, а с этого года ведем совместные исследовательские проекты. Помимо нас, насколько мне известно, в России проблемами CAR-T занимаются также в Национальном научно-практическом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва (Москва) и в Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН (Новосибирск).

— Можно ли сегодня делать прогнозы о доступности CAR-T?
— Судя по информации, доступной в сети, процедура такого лечения пока стоит свыше 400 тыс. долларов. Оно проводится только в крупных научно-клинических центрах, и в разных форматах фармацевтические компании, различные фонды или государственные организации соучаствуют в финансировании такой терапии, за счет чего она становится чуть более доступной для пациентов. Однако в будущем внедрение CAR-T в широкую клиническую практику невозможно без удешевления и упрощения данной процедуры. Над этим работают сейчас во многих научных центрах. Один из главных путей решения — автоматизация молекулярно-генетических работ при создании трансгенных клеток и оценки их качества. Другой путь — переход от классической модели использования аутологичных клеток к принципиально новой универсальной и масштабируемой технологии. ●

Подготовил **Александр Рылов**

Поддерживающая терапия в России набирает обороты

Поддерживающая терапия как отдельная область онкологии развивается в нашей стране с 2009 г. Осознавая важность грамотной и своевременной диагностики и коррекции неблагоприятных явлений, сопутствующих онкологическим заболеваниям, и их терапии, российские специалисты около полугода назад организовали Общество поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). В основу его деятельности легли принципы Международного общества по поддерживающей терапии (MASCC).

Основные задачи RASSC — это и сотрудничество клиницистов различных специальностей, и создание образовательных программ по вопросам борьбы с осложнениями в онкологии, и привлечение внимания практикующих врачей, исследователей и пациентов к проблемам поддерживающей терапии.

13 октября 2017 г. по инициативе RASSC в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в Москве прошел 1-й международный симпозиум «Поддерживающая терапия в онкологии: от теории к практике». Основными целями мероприятия организаторы видели разработку новых алгоритмов терапии и обучение практикующих специалистов ее эффективным методам.

Чл.-кор. РАН, проф. М.М. Давыдов, открывший мероприятие, отметил важность поддерживающей терапии для эффективного лечения онкологических заболеваний и лучшей переносимости назначаемой терапии.

Доклады для симпозиума были подготовлены ведущими российскими онкологами, дерматологами и эндокринологами. Вопросы, обсуждаемые на мероприятии, представляли интерес как для онкологов, так и для врачей смежных областей: гематологов, неврологов, хирургов, терапевтов, урологов, иммунологов, кардиологов, специалистов по паллиативной помощи, а также медицинских сестер. Число специалистов из различных регионов страны, посетивших симпозиум, составило не менее 80 человек.

Отдельный блок мероприятия организаторы посвятили обмену опытом между российскими и зарубежными специалистами; в этом блоке с докладом выступил проф. Матти Аапро (Швейцария), ведущий эксперт MASCC. Несколько сообщений прозвучало на тему так называемой «финансовой токсичности»: специалисты освещали вопросы, касающиеся издержек на лечение осложнений при злокачественных новообразованиях. На других секциях затрагивались вопросы поддерживающей терапии в различных возрастных категориях, дисиммунных осложнений, профилактики и терапии полиорганной недостаточности и тромбгеморрагического синдрома.

По словам проф. М. Аапро и д.м.н. В.А. Снегового, на всех стадиях заболевания пациентам с онкологической патологией требуется не только физическая, но и психологическая и социальная реабилитация. Именно на это важно обращать внимание отечественным специалистам в тот период, когда школа поддерживающей терапии только формируется в стране.

По итогам симпозиума состоялось обсуждение плана развития RASSC. Кроме того, на собрании представителей регионов несколько участников предложили открыть региональные подразделения RASSC в других городах России.

Методы диагностики, профилактики и лечения различных видов осложнений противоопухолевой терапии ведущие специалисты RASSC во главе с д.м.н. В.А. Снеговым и к.м.н. И.Б. Кононенко объединили в карманном справочнике «Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии», вышедшем в 2017 г. В издании приводятся алгоритмы действия лечащего врача при каждом возможном виде неблагоприятных явлений. Руководство создано для удобства работы специалистов, в частности для сокращения времени для принятия решения.



Более подробную информацию о работе RASSC можно найти на официальном сайте: <http://rassc.org/>

Информационно-образовательная программа

живи | без | страха

Страх не останавливает
смерть.

**Он останавливает
ЖИЗНЬ.**

Вместе мы можем победить
страх перед онкологией
и подарить надежду.

живибезстраха.рф

BIOSCAD
Biotechnology Company

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

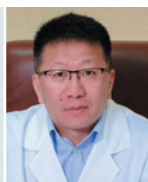
Рейс на Дальний Восток



Единственное в Сахалинской области учреждение, в котором оказывается специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь пациентам с онкологическими заболеваниями и предраковыми состояниями — это ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер». О работе Сахалинского областного онкологического диспансера (ООД), задачах на ближайшее будущее и направлениях для развития учреждения корреспондентам «Онкологии Сегодня» рассказал и.о. главного врача, врач высшей категории Виктор Геннадьевич Ли.

Виктор Геннадьевич Ли

Исполняющий обязанности главного врача ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск



— С какими диагнозами чаще всего обращаются к онкологу в вашем крае?

— Ежегодно в Сахалинской области регистрируется около 2 тыс. онкологических заболеваний. Среди них чаще всего встречается рак легкого, 2-е и 3-е места занимает рак молочной железы и яичников у женщин и рак желудка и простаты у мужчин.

— Как выглядит структура вашего диспансера?

— Сегодня у нас действуют 10 стационарных отделений, поликлиника и диагностические отделения: клиническая, цитологическая и радиоизотопная лаборатории; отделение лучевой диагностики; кабинет эндоскопии; кабинет функциональной диагностики. В поликлинике ведут прием областной и городской онколог, ЛОР-онколог, уролог-онколог, гинеколог-онколог, маммолог, торакальный хирург, радиолог.

За прошлый год диспансер посетили более 25 000 человек, количество проведенных операций — 3160.

— Мы слышали о действующей в регионе программе правительственной помощи медицинским организациям. Что нового она принесла в ваше учреждение?

— Два с половиной года назад у нас был установлен линейный ускоритель для радиотерапии «Электа Синерджи» (Elekta Synergy производства Швеции). Это настоящее событие для диспансера, ведь ускоритель позволяет предельно четко дозировать лучевую нагрузку и индивидуально рассчитывать конфигурацию поля облучения. За счет возможности регулировать энергию фотонов и электронов глубина воздействия настраивается намного более тонко, чем при использовании модели, которая была установлена раньше, а здоровые ткани изолируются специальными диафрагмами. Кроме того, машина снабжена активным координатором дыхания, что позволяет максимально точно позиционировать мишень воздействия. Для ускорителя даже было отстроено отдельное помещение.

Вместе с линейным ускорителем к нам в ООД поступил МР-томограф Philips Ingenia с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла.

— Недавно в ООД прошло открытие нового хирургического корпуса. Как он устроен?

— Да, торжественное открытие состоялось 30 августа 2017 г. На 1-м этаже корпуса располагается центральное стерилизационное отделение, на 2-м — диагностический комплекс, на 3-м — операционный блок с 7 интегрированными опе-

рационными, 4 из которых специально оснащены для проведения лапароскопических операций по урологии, абдоминальной хирургии, гинекологии и торакальной хирургии. Одна операционная — гибридная, в ней будут проводиться ангиографические вмешательства, химиоэмболизация, химиоабляция. Операционные оборудованы видеоаппаратурой, благодаря чему можно будет проводить трансляции операций и использовать данный видеоматериал в учебных целях.



Открытие нового хирургического корпуса ООД 30 августа 2017 г.

— Для работы на новом оборудовании необходимо подготовить специалистов. Как решается этот вопрос?

— Да, несмотря на то что гибридная операционная уже готова принимать пациентов, работа в ней пока не запущена, потому что до сих пор нет подготовленного медицинского персонала. В нашем диспансере есть специалист по ангиографическим вмешательствам, но необходимо расширять круг технических навыков наших врачей.

Проблема в том, что по некоторым видам операций в общем по стране не так много специалистов. Например, хирургов, владеющих химиоаблацией печени, поджелудочной железы и матки, даже в крупных городах — единицы. Сейчас мы находимся на связи с центрами, которые помогут нам подготовить специалистов, в которых нуждается диспансер.

Следует отметить, что, зная о передовом техническом оснащении нашего диспансера, работать у нас стремятся молодые специалисты из различных городов России. За последние 3 месяца мы приняли на работу 12 докторов. Постоянно работать в Сахалинском ООД изъявил желание специалист из Республики Татарстан, проводивший мастер-класс по отдельным видам лапароскопических вмешательств в нашей операционной. В отделение торакальной хирургии принят на работу эксперт из петербургского НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Очень важно для дальнейшего развития онкологии в нашем крае привлечение специалистов, владеющих иностранными языками. Нам нередко предлагают стажировки за рубежом, и недостаточное знание языка порой препятствует получению новых навыков.

— А есть ли на базе Сахалинского ООД клиническая ординатура или другие возможности для подготовки молодых специалистов?

— Филиал Тихоокеанского медицинского университета г. Владивостока располагается в стенах Сахалинской областной клинической больницы, но наш диспансер принимает студентов этого вуза и ординаторов на учебные циклы и практику по онкологическим дисциплинам. Кроме того, на нашем оборудовании стажировались будущие рентгенологи и специалисты по ультразвуковой диагностике.

— Планируется ли закупка оборудования для робот-ассистированных вмешательств?

— Пока об этом говорить рано: для начала нашим специалистам необходимо поставить на поток лапароскопические вмешательства. Но в перспективе это возможно; сотрудников нашего диспансера недавно приглашали в Японию для обучения работе на роботической установке.

— Кстати, есть ли у ООД полноценные возможности для сотрудничества с зарубежными научными и практическими базами?

— Да, в этом направлении также ведется активная работа. В октябре прошлого года наши сотрудники ездили на обучающие мероприятия в Японию; из Кореи и Японии к нам приезжали специалисты с целью поделиться своим опытом и наработками в разных сферах онкологии.

Здесь встречаются некоторые препятствия со стороны законодательства: иностранные специалисты по закону не имеют права вести прием пациентов в России из-за отсутствия до-

кументов об образовании принятого в нашей стране образца, а это бывает необходимо в том числе при проведении мастер-классов. Сейчас на уровне губернаторства Сахалинской области вышло постановление о создании возможности для проведения обучающих хирургических программ зарубежными клиницистами. Налаживаются партнерские отношения между Россией и Японией: в последнее время значительно упрощен визовый режим между двумя странами. Также на уровне проектов обсуждается создание российско-японского онкологического центра, но это — планы на более отдаленную перспективу.

— Какое направление онкологии Вы назвали бы самым успешным среди представленных в диспансере?

— Пожалуй, это онкомаммология и инструментальная диагностика. Маммограф, установленный в ООД, представлен всего в 3 экземплярах в нашей стране — в клинике Управления делами Президента Российской Федерации в Москве, в Якутии и у нас в диспансере. Специалистов, работающих на нем, приглашают участвовать в конференциях с обучающими лекциями по инструментальной диагностике по всей России.

” За прошлый год диспансер посетили более 25 000 человек, количество проведенных операций — 3160.

— Как обстоят дела с медикаментозным обеспечением ООД?

— Выделяется финансирование на закупку препаратов нового поколения: за последнее время удалось получить для наших пациентов такие средства, как опдиво (ниволумаб — прим. авт.), препарат ибранса (палбоциклиб — прим. авт.), вышедший на рынок в 2016 г., китруда (пембролизумаб), кстанди (энзалутамид). Для назначения таргетных препаратов требуется типирование опухоли, в большинстве случаев возможности иммуногистохимической лаборатории нашего учреждения позволяют это сделать. В иных случаях на основании договора мы отправляем препараты в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в Москву.

— Как в вашем учреждении оказывается паллиативная помощь?

— В ООД есть отделение паллиативной помощи на 14 коек, сейчас в нем идет ремонт. Когда он завершится, у пациентов будет возможность располагаться в одноместных палатах. В палатах недостатка диспансер не испытывает:

у нас есть все виды наркотических и ненаркотических анальгетиков, мы используем как инъекционные формы, так и накожные — пластыри и тому подобное.

— Какие онкологические заболевания пока нет возможности лечить в ООД? Как осуществляется помощь пациентам в таких случаях?

— Это опухоли центральной нервной системы (ЦНС) и опорно-двигательного аппарата. Таких пациентов мы отправляем на лечение в специализированные центры в Санкт-Петербурге и Москве: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, МНИОИ им. П.А. Герцена и другие. Для пациентов с патологией такого вида действует федеральная программа по высокотехнологичной медицинской помощи; транспорт и проживание оплачиваются из регионального бюджета в рамках губернаторской программы.

Онкогематология вынесена за пределы диспансера, так сложилось исторически. В нашем крае ею занимается областная больница, в которой существует специализированное отделение.

— Как в вашей области представлена педиатрическая онкологическая служба?

— Нужно сказать, что число пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями у нас сравнительно невелико. Среди них примерно у 50% диагностируются опухоли кровотоковой системы, у 30% — опухоли ЦНС. Дети проходят лечение в федеральной больнице в г. Хабаровске.

— Как могут получить помощь пациенты, у которых нет возможности самостоятельно приехать в Южно-Сахалинск на лечение?

— Для таких пациентов есть возможности медицинской авиации: их можно доставить в Юж-

но-Сахалинск при содействии транспортных компаний. Если встает вопрос о перевозке пациентов в федеральные центры за пределами Сахалинской области, мы договариваемся со службами, которые осуществляют сопровождение пациентов, и пациентам на время перелета предоставляются анестезиологические бригады и наблюдение других необходимых специалистов.

Также мы поддерживаем связь с местными лечебными учреждениями посредством телемедицины, осуществляем консультативную помощь по телефону, онкологи диспансера выезжают в близлежащие районы (в пределах 30–40 км от учреждения). Наш регион разделен на зоны курации, их всего 18, с каждой из них работает куратор-онколог — как внешний совместитель или как штатный сотрудник. Два раза в год он выезжает в район на 4–5 дней для оказания консультативной помощи населению и методической работы с персоналом.

— Как в вашем крае организована просветительская работа с населением, какие информационные мероприятия проводятся?

— В масштабах нашего диспансера 2 раза в месяц проходят селекторные видеоконференции. На них приглашаются специалисты различных областей; мы обсуждаем текущие проблемы учреждения, приводим статистику, предлагаем необходимые решения. Совместно с кураторами мы организуем диспансеризацию или профилактические приемы местного населения, учебные циклы для врачей. На местах специалисты к таким мероприятиям готовят вопросы, касающиеся трудных клинических случаев и других задач. Мы предоставляем пациентам информационные материалы о заболеваниях и мерах их профилактики. Среди прочих информационных мероприятий 4 раза в год ООД проводит дни открытых две-



Первые операции в новом хирургическом корпусе
(сентябрь 2017 г.).

рей. На таких мероприятиях пациенты могут пройти скрининговые исследования и получить консультацию онколога.

— Виктор Геннадьевич, как Вы видите дальнейшее развитие Сахалинского ООД? В каком направлении стоит прикладывать усилия правительству и организаторам здравоохранения?

— Могу сказать, что технический потенциал у ООД очень высокий: есть все необходимое для работы онкологов практически всех специальностей. Лекарственное обеспечение также превосходное.

Большая работа по-прежнему требуется в создании возможностей для радиотерапии: круг показаний очень широк, многие пациенты нуждаются в лечении этим методом. Но направление интенсивно развивается в нашем диспансере, и уже достигнут определенный успех в этой сфере. Например, раньше для лечения рака предстательной железы методом брахитерапии пациенты направлялись в Обнинск; за год таких па-



Резолюция по итогам Совета экспертов по определению места радия-223 в терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак предстательной железы (РПЖ) — вторая по частоте злокачественная опухоль у мужчин в России. В 2016 г. зарегистрировано 37 596 новых случаев; за последние 10 лет заболеваемость РПЖ выросла более чем вдвое. Смертность от РПЖ также растет: в 2005-м умерло 8192 пациента, тогда как в 2015-м — уже 11 987.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на значительные успехи в радикальном лечении РПЖ, примерно у трети пациентов в дальнейшем появляются отдаленные метастазы. Кроме того, в России в 2016 г. у 17,4% пациентов отдаленные метастазы были на момент диагноза. Ввиду зависимости роста РПЖ от андрогенов, стандартом лечения его метастатической стадии становится андроген-депривационная терапия (АДТ). К сожалению, болезнь у пациентов с метастазами рано или поздно прогрессирует даже на фоне проводимой АДТ и поддерживаемого кастрационно-низкого уровня тестостерона сыворотки крови, приводя к метастатическому кастрационно-резистентному РПЖ (МКРРПЖ).

Примерно у 70–90% пациентов с МКРРПЖ присутствуют костные метастазы. Частота висцеральных метастазов значительно реже; риск их развития возрастает пропорционально времени, прошедшему с момента диагноза МКРРПЖ. Костные метастазы способны привести к скелетным осложнениям (патологические переломы, компрессия спинного мозга), последние

становятся серьезной причиной инвалидизации и смертности данной категории пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ МКРРПЖ

В настоящее время в России доступны следующие препараты, показавшие увеличение общей выживаемости (ОВ) у пациентов с МКРРПЖ: доцетаксел, абиратерон, энзалутамид, радий-223 и кабазитаксел, при этом оптимальная последовательность назначения данных препаратов не определена.

ПРЕПАРАТ РАДИЙ-223

Радий-223 — таргетный альфа-эмиттер, вследствие схожих с кальцием характеристик накапливающийся в участках активно remodelируемой костной ткани (костных метастазах). Альфа-частицы, выделяемые радием-223 при распаде, вызывают нерепарируемые двухцепочечные разрывы ДНК в клетках опухоли, а также в клетках ее микроокружения, нарушая необходимую для пролиферации опухолевых клеток среду обитания. Дистанция прохождения альфа-частиц в тканях не превышает 100 мкм (примерно 10 клеточных диаметров), что приводит к минимизации повреждения окружающих здоровых тканей — в первую очередь, костного мозга.

Эффективность и безопасность радия-223 изучены в международном рандомизированном исследовании III фазы ALSYMPCA. В исследование включались как пациенты, получавшие химиотерапию доцетакселом, так и пациенты до проведения химиотерапии. Пациенты получали 6 инъекций радия-223 с интервалом

в 4 нед либо 6 инъекций плацебо. Анализ результатов исследования ALSYMPCA показал, что применение радия-223 статистически значимо улучшает ОВ у пациентов с КРРПЖ и костными метастазами при отсутствии висцеральных метастазов в сравнении с плацебо: 14,9 против 11,3 мес на плацебо (ОР=0,695; [95% ДИ, 0,581–0,832]; $p=0,00007$).

Положительный эффект радия-223 на ОВ сопоставим во всех проанализированных подгруппах пациентов. При этом влияние на ОВ было пропорционально числу полученных инъекций радия-223 (6,2 мес в группе пациентов, получивших 1–4 инъекции, и 17,9 мес — у пациентов, получивших 5–6 инъекций, $p<0,0001$).

Лечение радием-223 значительно улучшает время до первого симптомного скелетного осложнения (симптоматический патологический перелом, компрессия спинного мозга, дистанционная лучевая терапия на скелетный очаг либо ортопедическое хирургическое вмешательство): медиана ОВ — 15,6 против 9,8 мес в группе сравнения (ОР=0,66 [95% ДИ, 0,52–0,83], $p<0,001$).

Частота нежелательных явлений в группе пациентов, получавших радий-223, сопоставима с частотой нежелательных явлений в группе плацебо. У пациентов в группе радия-223 несколько чаще наблюдалась тромбоцитопения (11,5 против 5,6% в группе плацебо), при этом частота тромбоцитопении III и IV степени тяжести составила 6,3%; в группе плацебо этот показатель равен 2%.

Радий-223 зарегистрирован в Российской Федерации в декабре 2016 г.

В связи с вышесказанным участниками Совета экспертов сделаны следующие выводы:

1. При определении метода терапии пациентов с МКРРПЖ предпочтение должно отдаваться наименее токсичным препаратам.
2. Максимальный положительный эффект от радия-223 наблюдается при его назначении пациентам с множественными (≥ 2) костными метастазами при отсутствии мягкотканых компонентов и удовлетворительной функции костного мозга.
3. Лечение радием-223 не следует откладывать на поздние линии терапии; оптимально пациенту следует назначить радий-223 не позже 2-й линии терапии при первых признаках прогрессирования на предыдущем режиме терапии.
4. Учитывая различный механизм действия радия-223 и новых антигормональных препаратов (абиратерона, энзалутамида), а также благоприятный профиль безопасности указанных лекарственных средств, комбинированная терапия радием-223 и абиратероном либо энзалутамидом потенциально представляет значительный интерес.

Список литературы находится в редакции.

04 октября
2017

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ
«Место Ra-223 в терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы»

УЧАСТНИК		УЧАСТНИК	
Всеволод Борисович МАТВЕЕВ	Президент Российского общества онкоурологов, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н.	Игорь Георгиевич РУСАКОВ	Зам. главного врача по онкологической помощи ГБУЗ ГКБ №57, проф., д.м.н.
Валерий Васильевич КРЫЛОВ	Зав. отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба, д.м.н.	Александр Михайлович ПОПОВ	Зав. отделением онкоурологии Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, к.м.н.
Татьяна Юрьевна КОЧЕТОВА	Научный сотрудник, врач-радиолог отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба	Геннадий Петрович КОЛЕСНИКОВ	Зав. отделением онкоурологии поликлиники МГОБ №62, проф., д.м.н.
Павел Олегович РУМЯНЦЕВ	Зам. директора Центра по радиологии и радиационной безопасности, зав. отделом радионуклидной диагностики и терапии, д.м.н.	Валерий Иванович ШИРОКОРАД	Зав. отделением урологии МГОБ №62, проф., д.м.н.
Вагиф Ахмедович АТДУЕВ	Проф. кафедры хирургии ФОИС НижГМА, главный уролог Минздрава НО, д.м.н.	Баходур Шарифович КАМОЛОВ	Руководитель Урологической клиники Европейского медицинского центра, к.м.н.
		Кирилл Михайлович НЮШКО	Ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена, к.м.н.

Онкология Сегодня	РЕДАКЦИЯ	Ведущий журналист: Абдуллаев Р.Т.	АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ	Заказ 172501.	законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации
№ 5 (24) 2017	Главный редактор: Жуков Николай Владимирович	Ответственный секретарь: Сухачёва Е.Л.	115478, Москва, Каширское шоссе, 24,	Тираж 5000 экз.	ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013. Категорически запрещается
УЧРЕДИТЕЛЬ	Зам. главного редактора: Каприн А.Д.	Корректор: Зимилова Л.С.	стр. 15. Тел.: +7 (499) 929-96-19	РАСПРОСТРАНЕНИЕ	полная или частичная перепечатка материалов без официального
ООО «Издательский дом	Шеф-редактор: Рузаков И.Г.	Директор по рекламе: Петренко К.Ю.	e-mail: abv@abvpress.ru	По подписке. Бесплатно.	согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать
«АБВ-пресс»	Редактор: Камолов Б.Ш.	petrenko@abvpress.ru	ПЕЧАТЬ	Газета зарегистрирована Федеральной	с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных
	Руководитель контент-группы:	Фото: Бакланов-Ёлкин Ю.Ю.	Типография ООО «Юнион Принт»	службой по надзору за соблюдением	объявлений несут рекламодатели.
	Алексеев А.В.	Дизайн и верстка: Степанова Е.В.			