

Развитие онкологии. От отчаяния к надежде...

Н.В. Жуков^{1,2}, А.Г. Румянцев^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

Контакты: Николай Владимирович Жуков zhukov.nikolay@rambler.ru

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, лучевая терапия, хирургия, целевая терапия, клинические испытания, история

Development of oncology: from despair to hope...

N.V. Zhukov^{1,2}, A.G. Rumyantsev^{1,2}

¹Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Key words: oncology, chemotherapy, radiotherapy, surgery, target therapy, clinical trials, history

Опухоли, являющиеся расплатой за изменчивость генома, обусловившую возможность эволюции, являлись «спутниками» человечества на протяжении всей его истории. Однако пока средняя продолжительность жизни людей была невелика, злокачественные новообразования встречались относительно редко и не привлекали внимания врачей и исследователей. На протяжении столетий вершиной теоретических представлений о природе опухолей являлась теория Галена о том, что они являются одной из двух болезней, обусловленных застоем черной желчи (второй болезнью, имевшей те же причины, была меланхолия). Вершиной же лечения были попытки удаления поверхностно расположенных образований и использование различных снадобий, выбираемых по умозрительным критериям. Хотя некоторые врачи древности были более честны в отношении своих способностей в области лечения рака, указывая в медицинских трактатах, что «способов лечения этой болезни не существует».

Однако даже в относительно просвещенные годы (в конце XIX, начале XX веков), когда для изучения «микромиира» уже использовался микроскоп, Д.И. Менделеев создал свою периодическую систему, а в небе летали аппараты тяжелее воздуха, познания в области онкологии ненамного опережали представления древних греков и врачей средневековья. Врачи и исследователи могли наблюдать естественное развитие опухолей, взвешивать, измерять и описывать их, но практически не имели инструментов для того, чтобы заглянуть внутрь опухолевой клетки и понять как она «работает». Знаменитый врач Джон Беннетт, впервые детально описавший клиническую картину острого лейкоза, обнаружив в сосудах умершего пациента скопление лейкоцитов, объяснил заболевание самопроиз-

вольным «загниванием» крови, приняв опухолевые клетки за гной, распространяющийся по сосудам. Лишь некоторым проницательным наблюдателям удалось несколько опередить время: Рудольф Вирхов при помощи микроскопа в 1863 г. впервые выявил клеточное строение опухолей [1], а Стивен Педжет для объяснения процессов метастазирования в 1889 г. выдвинул теорию «семян и почвы» [2], которая используется нами и по сей день. Другими ключевыми вехами в ранних этапах развития фундаментальной онкологии можно считать вирусную теорию канцерогенеза, выдвинутую Раусом на основании изучения опухолей у птиц [3] и предположение Теодора Бовери о том, что опухоли могут запуститься хромосомными мутациями [4].

Однако средняя продолжительность жизни в начале XX века составляла лишь около 40 лет, в связи с чем проблема злокачественных опухолей не представлялась на тот момент социально значимой, и ее изучение оставалось уделом ученых-энтузиастов. Люди просто не доживали до «своего рака», умирая от внешних воздействий и инфекционных заболеваний, а злокачественные опухоли оставались «спорадическими», хотя и фатальными заболеваниями. В 1899 г. слова американского хирурга Розвел Парк о том, что в качестве причины смерти злокачественные опухоли скоро опередят оспу, тиф и туберкулез были восприняты медицинским сообществом как утопия и повод для насмешек. Однако всего за 40 последующих лет средняя продолжительность жизни в развитых странах увеличилась более чем в 1,5 раза, достигнув, например, в США 68 лет. Смертность от инфекционных и внешних причин сократилась, и злокачественные опухоли стали второй по частоте причиной смерти. Однако и после этого опухоли очень долго оставались «социально немим» заболева-

нием, о котором не принято было говорить публично. И несмотря на значительную распространенность заболевания, серьезных шагов по раскрытию его природы и поиску новых способов лечения не предпринималось.

Локальные методы лечения опухолей

Первым и на протяжении столетий единственным методом лечения опухолей являлась хирургия, предусматривавшая удаление новообразований при наличии технических возможностей сделать это. Однако реальные успехи в данной области стали появляться лишь в начале XIX века. Благодаря совершенствованию хирургической техники, появлению анестезии в 1846 г. [5] и внедрению антисептики в 1867 г. [6], хирургические операции стали приводить к излечению некоторых больных с локализованными солидными опухолями [7]. Однако идеологически онкологическая хирургия не была выделена в особую специальность и даже самые блестящие хирурги ограничивались лишь механистическим удалением опухоли из организма, не обладая информацией о сути опухолевого процесса и способах распространения опухолевых клеток по организму.

Наибольшее влияние на онкологическую хирургию, определившее путь этой специальности на многие годы вперед, оказал Уильям Холстед [8], который в 1894 г. внедрил радикальную мастэктомию при раке молочной железы (РМЖ). Разрабатывая свою операцию, Холстед базировался на предположении, что РМЖ распространяется центрифугально от первичной опухоли к подлежащим структурам. Исходя из этого предположения, им было предложено удаление единым блоком с опухолью (*en bloc resection*) наибольшего (из возможных на данном этапе развития хирургии) массива тканей, окружающих опухоль, с целью удаления всех опухолевых клеток. В погоне за «радикализмом» некоторыми хирургами того времени даже выполнялись по «принципиальным соображениям» резекции визуально непогрязненных участков грудной стенки. Резекция *en bloc* стала известна под названием «онкологическая операция» и стала применяться для удаления опухолей всех локализаций, несмотря на достаточно скудные доказательства ее преимуществ. Подобная практика, основанная на желании хирургов «догнать с ножом» все опухолевые клетки, просуществовала без значительных пересмотров почти 75 лет.

Эра второго из локальных методов лечения — радиотерапии — началась в 1895 г., когда Рентген сообщил об открытии «лучей», в последующем получивших его имя [9], и ускорила в 1898 г., благодаря открытию радия Пьером и Марией Кюри [10]. В 1928 г. было показано, что рак головы и шеи может быть излечен благодаря использованию фракционированного облучения, что явилось ключевым моментом в доказательстве эффективности лучевой терапии (ЛТ) при злокачественных опухолях [11]. Началом современного этапа ЛТ можно считать 1950 г., когда в практику вошли кобальтовые установки для проведения дистанционного облучения.

В 1950 г. появилось и первое сообщение о возможности ЛТ излечивать больных ранними стадиями лимфомы Ходжкина [12]. Однако дальнейшие достижения в области ЛТ, последовавшие за этими событиями, в большей степени были обусловлены успехами в развитии технологии облучения, что позволило врачам-радиологам прецизионно доставлять ионизирующее излучение к опухоли и сохранять нормальные органы и ткани от его воздействия. По сути же ЛТ все равно оставалась локальным методом лечения, область воздействия которого на опухоль ограничивалась шириной поля облучения и толерантностью нормальных органов и тканей, оказавшихся на пути пучка.

Уже к 1950 г. стало абсолютно понятно, что как бы ни были совершенны хирургическая техника и техника облучения, частота излечения при их использовании вместе или по отдельности слишком мала. При использовании только локальных методов лечения не более трети больных ранними стадиями солидных опухолей могли рассчитывать на победу над болезнью, а при наличии отдаленных метастазов и большинстве гемобластозов локальные методы лечения вообще не имели значимого успеха. Еще около четверти века понадобилось для того, чтобы задуматься о том, что же приносит больным «максимальный радикализм» локальных методов лечения, уносящих (или облучающих) объем окружающих опухоль тканей, находящийся на границе физиологической переносимости. Целесообразность «онкологической операции Холстеда» и резекции *en bloc* были поставлены под вопрос доктором Бернардом Фишером в 1975 г. Базируясь на экспериментах, проведенных на опухолях грызунов, Фишер предположил, что клетки РМЖ весьма рано получают доступ к лимфатическим и кровеносным сосудам, обеспечивающим возможность дистантного метастазирования. Он предположил, что вовлечение регионарных лимфатических узлов является в большей степени признаком распространения болезни и вероятности наличия отдаленных микрометастазов, чем субстратом для обязательного механического удаления. Радикальная мастэктомию по Холстеду одновременно оказалась и слишком большой и слишком маленькой операцией: слишком большой для маленьких опухолей и слишком маленькой для больших, которые в большинстве своем уже успели дать микрометастазы.

Несмотря на то, что хирургия и ЛТ до настоящего времени остаются базисом и неотъемлемой частью лечения ранних стадий большинства солидных опухолей, их «идеологический потенциал» в настоящее время практически исчерпан. При опухолях, чувствительных к лекарственному лечению, идет постепенное сокращение объема операций, а при опухолях, не имеющих эффективной лекарственной терапии, гигантские операции зачастую оказываются бессмысленными, так как прогноз больных лежит далеко за пределами первичной опухоли и окружающих ее тканей, которые можно облучить или удалить хирургически. Единственным иде-

ологическим прорывом, расширившим область применения онкохирургии в последние годы, можно считать лишь использование этого метода для лечения ряда распространенных опухолей (колоректальный рак, рак почки, остеогенная и мягкотканые саркомы), когда хирургию (в комплексе с лекарственной терапией) стали использовать для радикального удаления метастатических очагов. Подобная практика позволила излечивать ряд пациентов, которые на фоне только системной лекарственной терапии подобных шансов не имели.

Системная противоопухолевая терапия

Первые шаги в лекарственном лечении опухолей были во многом эмпирическими и базировались в большей степени на наблюдении и сопоставлении фактов, чем на понимании сути процесса. Так, перед тем как применить первый из антиметаболитов (антагонист фолиевой кислоты — аминоптерин) при остром лейкозе у детей, Сидней Фарбер пытался лечить это заболевание при помощи фолиевой кислоты, исходя из предположения, что при пернициозной анемии она приводит к «нормализации» кроветворения (и ожидая подобного эффекта и при лейкозах). И лишь явная неудача (вместо «нормализации» отмечалось ускорение прогрессии опухоли) натолкнула автора первого препарата для лечения лейкоза на мысль «зайти от противного» и использовать промежуточные продукты синтеза фолиевой кислоты, сходные с ней структурно, но не способные выполнять ее функцию. Трудно поверить, что кратковременная ремиссия на фоне терапии аминоптерином, длившаяся лишь около 6 мес, рассматривалась тогда как кардинальное достижение в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей (более того, исходное сообщение об эффективности аминоптерина было встречено медицинской общественностью с явным недоверием) [13].

Основные открытия, приведшие к изменению взглядов на механизм возникновения и функционирования злокачественных опухолей, а в последующем и на их лечение, пришли из области генетики. Первый поистине судьбоносный шаг к пониманию природы рака был сделан в 1944 г., когда Освальд Авери опубликовал результаты своего блестящего эксперимента, показавшего, что клеточная информация содержится не в белках, а в ДНК [14]. Его работа привела к последующему открытию Уотсоном и Криком (в 1953 г.) структуры ДНК [15]. Восемь лет спустя генетический код был расшифрован Ниренбергом с коллегами [16], что привело к формулировке основной догмы биологии: информация о строении всего живого содержится в ДНК, транслируется через РНК и далее ведет к синтезу необходимых белков. В 1970 г. Смит и Уилкоккс смогли решить проблему, обусловленную большим размером ДНК, препятствующим полноценной расшифровке, содержащейся в ней информации, выявив бактериальный фермент, способный расщеплять ДНК в строго определенных областях [17]. Это открытие совершило революцию в биотехно-

логической индустрии и открыло путь к секвенированию генома.

Особо необходимо отметить, что ключевые открытия в области терапии злокачественных новообразований были бы невозможны (или произошли бы гораздо позже) без планомерной и длительной борьбы, направленной на «признание» существования самой проблемы рака. Без подобной борьбы, лоббирования интересов онкологических больных на самом высоком уровне шанс на открытие чего-то действительно эффективного был бы значительно меньше, так как опирался на случайное озарение или настойчивость отдельных исследователей-одиночек. Группе врачей-энтузиастов, создавших в 1907 г. первую онкологическую ассоциацию в США (American Association of Cancer Research — AACR), понадобилось около 30 лет усиленной работы с прессой, общественными организациями и выход на уровень Конгресса и нескольких президентов США, для того, чтобы в 1937 г. президентом Рузвельтом был подписан акт о создании Национального Института Рака США (NCI). Однако и после этого проблема борьбы с раком вновь оказалась забытой на два десятилетия. В 1950 г. Фанни Розенов — одна из женщин, излеченная от РМЖ и возглавляющая общественную группу по поддержке пациенток с этим заболеванием, обратилась в редакцию New York Times с просьбой напечатать заметку, посвященную проблеме РМЖ. Ответ редактора был обескураживающим для человека, знакомого с современной ситуацией в этой стране: «Мы не можем печатать на страницах нашей газеты слова «молочная железа» и «рак». Может быть Вас устроит заметка, посвященная проблеме заболевания передней грудной стенки?».

Фундаментальная наука в области медицины была (и остается) очень затратным видом деятельности и лишь методичная работа множества медицинских и общественных организаций смогла донести необходимость этих расходов до людей, управляющих реальными средствами. Лишь в середине 1970-х годов Конгресс США был вынужден признать целесообразность подобных расходов, выпустив Национальный противораковый акт (National Cancer Act). Этот акт значимо усилил позиции Национального института рака (NCI), придав ему максимально автономный статус из всех ориентированных на лечение конкретного заболевания агентств в рамках Национального Института здоровья страны (National Institutes of Health (NIH)). В 1971 г. данный акт решением Президента США Ричарда Никсона был превращен в Закон, который выдал NIH мандат на: «поддержку исследований и применение результатов этих исследований для снижения заболеваемости, болезненности и смертности от злокачественных новообразований». Несмотря на то, что энтузиазм политиков и общественности в отношении возможности искоренения рака в большей степени базировался на небольшом числе чисто клинических достижений, около 85 % средств было направлено на фундаментальные исследе-

дования. В начале 1980-х годов около 23 % всего бюджета NIH приходилось на финансирование NCI, что позволило оплачивать более половины исследований в области молекулярной биологии в США. Именно финансирование в рамках этого закона дало возможность для проведения исследований, совершивших революцию в молекулярной биологии.

Открытие генов, которые промотируют или, наоборот, тормозят пролиферацию клеток, различных сигнальных систем, используемых как в нормальных, так и в опухолевых клетках для взаимодействия между собой и микроокружением, пролило свет на работу клеточного механизма опухолей. Ряд открытых сигнальных путей превратился в мишени для высокоэффективной противоопухолевой терапии или послужил основой для разработки методов профилактики развития опухолей.

Однако эксперименты, которые могут быть выполнены в лабораториях за несколько часов, в клинике занимают годы и даже десятилетия, в связи с чем клинические успехи, пусть и многочисленные, достигались гораздо более медленно. При этом период от открытия до его практической реализации с каждым годом становился все длиннее, а процесс клинических испытаний обрастал все большим числом ограничений, в идеале призванных защищать пациента от неэффективного и токсичного лечения. Проводя в 1946 г. испытания антифолатов Сидней Фарбер (являвшийся даже не клиницистом, а патоморфологом) был практически не ограничен, так как в те годы не было принято информировать пациентов о сути проводимого лечения (даже экспериментального). Это позволило ему пройти путь от неудачи фолиевой кислоты до успеха аминоптерина менее чем за год. Первый закон, обеспечивающий права пациентов на участие в решениях, касающихся их собственного лечения, был принят гораздо позже.

Осознание возможности лекарственного лечения опухолей, пришедшее после испытания нитроген мустарда при лимфомах в Йеле в 1943 г. [18] и публикации Фарбера об эффективности аминоптерина при остром лимфобластном лейкозе у детей в 1948 г., позволило к 1955 г. начать полномасштабный поиск химических субстанций, которые можно было бы использовать в качестве противоопухолевых препаратов. Однако еще достаточно долго противоопухолевая химиотерапия была областью противоречий и сомнений. Отсутствовало доказательство того, что химиотерапия, так же как хирургия и ЛТ, может приводить к излечению злокачественных опухолей. Лишь в середине 1960-х годов подобное подтверждение было получено при лечении больных лейкозами [19] и распространенной лимфомой Ходжкина [20].

С тех пор уже ничто не могло сдерживать развитие зародившегося метода лекарственного лечения опухолей, и постепенно он стал внедряться не только в области системных заболеваний, не имевших альтернатив в виде локального лечения, но и в исходно «хирургические» области. В серии клинических исследований, выпол-

ненных в рамках National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), на примере одной из наиболее социально значимых опухолей – РМЖ, было убедительно показано, что дополнение локальных методов лечения системными (адьювантная терапия) позволяет одновременно улучшить результаты и снизить потребность в агрессивной хирургии. При проведении адьювантной терапии радикальное en bloc удаление тканей не добавляло ничего к тому, что могло бы быть достигнуто при простом удалении опухоли. При этом сохраненные операции, объем которых удалось уменьшить за счет добавления системного лечения, не приводит к столь значимому нарушению качества жизни, как «суперрадикальные» хирургические вмешательства. Эти исследования совершили революцию в лечении РМЖ и других опухолей, а хирургические вмешательства при онкологических заболеваниях стали проводиться с учетом наличия эффективной системной терапии, что в итоге привело к повышению эффективности онкохирургии с одновременным снижением ее травматичности и агрессивности.

Внедрение химиотерапии в исходно «хирургические» области лечения опухолей потребовало значительной перестройки сознания онкологов, являвшихся в большинстве своем хирургами. Так, в середине 1970-х годов были опубликованы результаты 2 ключевых исследований по адьювантной химиотерапии при РМЖ. Однако исследование NSABP, тестировавшее монотерапию L-PAM и опубликованное Фишером и коллегами в 1975 г. [21], проводилось на территории США. Второе же исследование, опубликованное в 1976 г. Bonadonna et al. и оценивавшее эффективность и безопасность адьювантной полихимиотерапии в режиме CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил), хотя и было разработано NCI, но выполнялось по контракту специалистами из Италии (Milan Cancer Institute) [22]. Несмотря на достаточное число больных РМЖ в США, американские врачи на тот момент не желали и опасались использовать комбинированную химиотерапию в качестве адьювантного лечения. Однако результаты обоих исследований оказались позитивными, и у врачей появилось желание проводить химиотерапию, к которой они ранее относились с большой подозрительностью. К 1991 г. благодаря появлению большого числа противоопухолевых препаратов и повышению эффективности ранней диагностики смертность от РМЖ в развитых странах начала падать, и этот тренд продолжается до настоящего времени. Успех адьювантной терапии при РМЖ открыл двери для внедрения подобного подхода и при большинстве других часто встречающихся опухолей, например колоректальном раке. Как следствие ранней диагностики, профилактики и адьювантного лечения частота смертей от колоректального рака в США снизилась на 40 % за прошедшие 4 декады.

Другое существенное изменение в парадигме лечения злокачественных опухолей произошло в 2006 г., когда Друкер с коллегами [23] опубликовали данные

Десятилетняя выживаемость больных РМЖ (данные MD Andersen Cancer Center) [28]

Декада	Ранний РМЖ N0 (%)	Ранний РМЖ N+ (%)	Распространенный РМЖ M+ (%)
1944–1954	55	16	3
1955–1964	56	24	4
1965–1974	59	29	5
1975–1984	72	47	7
1985–1994	79	57	11
1995–2004	86	74	22

о долгосрочном эффекте препарата (иматиниба), направленного на уникальную молекулярную особенность хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Эта работа явилась подтверждением принципа, что лечение, воздействующее на заранее определенную мишень, специфичную для опухолей, может превратить их в длительно контролируемое хроническое заболевание. На настоящий момент выживаемость больных, ответивших полной молекулярной ремиссией на терапию иматинибом, практически не отличается от выживаемости сопоставимого по возрасту контроля, не имеющего ХМЛ. С этого момента противоопухолевая терапия стала целевой (таргетной) и начал доминировать поиск препаратов, способных ингибировать уникальные молекулярные мишени, что привело к успеху в лечении даже таких очень трудно поддающихся терапии опухолей как меланома [24] и немелкоклеточный рак легкого [25]. Однако до настоящего времени принцип «таргетности» зачастую остается в большей степени декларативным, так как знание мишени далеко не всегда позволяет использовать препарат прицельно (мишени для циклофосфида и метотрексата хорошо известны и содержатся во всех опухолевых клетках, однако эти препараты эффективны далеко не при всех типах злокачественных новообразований). И многие новые и дорогостоящие препараты, позиционируемые как «целевые» продолжают использоваться эмпирически (как и химиотерапия) — исходя из диагноза и стадии [26]. К сожалению, во многом стремление «расширить» показания к использованию противоопухолевых препаратов даже с известным направленным механизмом действия имеет коммерческий подтекст. В этом отношении весьма показательной можно назвать историю разработки иматиниба. Сейчас трудно поверить, что препарат был синтезирован еще в 1992 г., его эффективность на клеточных линиях и *in vivo* была показана в 1993 г., но до клинических испытаний он «добрался» лишь в 1998 г. Почти все это время разработчики препарата не могли найти финансовой поддержки для начала испытаний этого потенциально многообещающего в плане эффективности, но очень «неудобного» в отношении малой популяции больных (всего лишь около 5–6 тыс. человек в США заболевают ХМЛ еже-

годно), подлежащих лечению. Как сказал бывший исполнительный директор компании Новартис, все же взявшейся за испытание препарата, доктор Даниэль Вассела, подобные цифры достаточно быстро остужают любой энтузиазм фармацевтических компаний в отношении вложений в исследования [27]. Расходы на поиск и клинические испытания новых препаратов, пусть и обладающих очень высокой эффективностью, но в очень малой популяции больных, могут быть столь велики, что вложения компаний вернутся лишь при крайне высокой стоимости самого препарата. Однако, несмотря на то, что в большинстве случаев эффект от внедрения одного препарата/методики выглядел небольшим в абсолютном исчислении (особенно при эмпирическом использовании в неселективной группе больных), их суммарное влияние на прогноз пациентов безусловно является впечатляющим (см. таблицу). При этом увеличение выживаемости наблюдалось как при ранних, так и при распространенных стадиях заболеваний.

Ряд достижений был отмечен и в отношении потенциально более «универсального» метода воздействия на опухоли — иммунотерапии. До недавнего времени данные о наличии противоопухолевого иммунитета и предположения о возможности использовать иммунотерапию для лечения злокачественных опухолей в большинстве своем носили лишь теоретический характер. Однако за последние 25 лет иммунотерапия стала полноценным компонентом противоопухолевого лечения. Антитела, впервые описанные еще в 1880-х годах, занимали доминирующее место в исследованиях в области иммунологии и активно использовались в борьбе с инфекционными заболеваниями, однако на протяжении почти 100 лет их практически не пытались использовать для лечения злокачественных опухолей. Лишь после того, как в 1975 г. Кохлер и Милштейн разработали метод продукции моноклональных антител смешанной культурой миеломных и нормальных В-клеток [29], их доступность в больших количествах наконец позволила начать использование антител для лечения опухолей. Ритуксимаб — первое моноклональное антитело для лечения злокачественных опухолей (В-клеточных лимфом) — был одобрен Food and Drug Administration (FDA)

в 1997 г. [30], после чего данный вид терапии стал активно развиваться и арсенал терапевтических антител для лечения различных видов новообразований значительно пополнился за последние годы. В лечении ряда опухолей (колоректальный рак, РМЖ, лимфомы) в настоящее время может использоваться одновременно или последовательно несколько препаратов из этой группы. Однако основной механизм действия моноклональных антител при злокачественных опухолях до настоящего времени не до конца изучен и, возможно, доминирующим является не иммунно-опосредованное воздействие, а ингибирование функции рецепторов-мишеней, расположенных на поверхности опухолевых клеток.

В начале 1960-х годов стало понятно, что за иммунное разрушение опухолевых клеток чаще отвечает клеточный, чем гуморальный иммунитет, что было подтверждено в ряде экспериментальных работ. Однако невозможность манипулировать с Т-клетками за пределами человеческого организма значительно сдерживала изучение этого звена противоопухолевого иммунитета. Описание в 1976 г. Морганом и Руссетти ростового фактора для Т-клеток (в последующем получившего название интерлейкин-2) явилось ключевым открытием, стимулировавшим множество исследований в данной области [31]. Описанные в 1985 г. длительные ремиссии после назначения интерлейкина-2 при метастатической меланоме и почечно-клеточном раке, явились первой демонстрацией того, что манипуляции с иммунной системой могут вызвать регрессию распространенного опухолевого процесса [32]. Интерлейкин-2 был одобрен для лечения распространенного рака почки в 1992 г., а для лечения меланомы в 1998 г. Последующая разработка иммуномодуляторных препаратов, таких как ипилимумаб [33], доказательство наличия реакции «трансплантат против опухоли» и попытки терапии генетически модифицированными иммунными клетками дали дополнительные подтверждения способности иммунотерапии вызывать длительную регрессию распространенных опухолей. Это позволяет надеяться, что рано или поздно иммунотерапия добьется успехов, как минимум не меньших, чем были получены от других видов противоопухолевого лечения.

Профилактика

Без сомнения — насколько бы эффективным и безопасным не стало лечение злокачественных опухолей, предпочтительным способом борьбы с ними является все же профилактика. Но на протяжении длительного времени эта цель оставалась иллюзорной. Лишь 3 вида профилактики (борьба с курением, вакцинопрофилактика рака шейки матки и химиопрофилактика РМЖ) до настоящего времени дали значимый эффект или позволяют рассчитывать на него. Кроме того, можно отметить выявление канцерогенного воздействия различных химических и физических факторов (ионизирующее излучение, асбест и т. д.) с последующим ограничением контакта с ними. Однако большую проблему представ-

ляет реализация знаний в области канцерогенного воздействия различных субстанций, так как в большинстве случаев для их элиминации требуются усилия не только врачей, но других заинтересованных сторон (правительства, пациентов и т. д.). Даже в случае, если причина развития опухолей становится очевидной, для ее устранения требуется поиск путей модификации привычек и поведения людей, снижение продукции канцерогенных веществ промышленностью и т. д. Так, экспозиция к табачному дыму является наиболее частой причиной развития злокачественных опухолей, отвечая примерно за 40 % заболеваемости. Однако никотин, содержащийся в том же табачном дыме, представляет собой одну из наиболее сильных субстанций, вызывающих зависимость. Вклад курения в риск развития рака легкого хорошо иллюстрирует тот факт, что до появления устройства для массового производства сигарет, рак легкого являлся спорадическим заболеванием, присутствовавшим в медицинских журналах в разделе «описание случаев». В настоящий момент рак легкого — лидирующая причина смерти от онкологических заболеваний. Связь между курением и раком легкого была показана еще в 1912 г. [34], а зрелые эпидемиологические данные стали однозначными в 1950-х годах. Эти данные привели к тому, что в США в 1965 г. было законодательно закреплено размещение предупреждающей информации на сигаретных пачках (в СССР надписи «Минздрав предупреждает» появились лишь в 1977 г.). Запрет широкой рекламы табака в США произошел в 1970-х годах. Однако антитабачные меры в США и многих других развитых странах не сводились лишь к формальным «предупреждениям» и ограничениям — предпринимались и другие общественные меры, которые активно поддерживались и промотировались American Cancer Society. Все это привело к постоянному и неуклонному уменьшению курения табака, которое по сравнению с 1950 г. в США снизилось наполовину. Однако необходимо отметить, что для реализации конечных целей этой кампании (снижение заболеваемости и смертности) понадобилось значительное время, так как эти показатели на протяжении почти 20 лет определялись лицами, активно курившими ранее. Снижение заболеваемости раком легкого было отмечено в США лишь в 1990 г., а снижение смертности — в 1991 г. К сожалению, активная антитабачная кампания набирает силу в нашей стране лишь сейчас и, соответственно, ее результаты (если она окажется успешной) можно ожидать лишь через два десятилетия после снижения потребления табака.

До настоящего времени историческая цель по созданию противораковой вакцины достигнута лишь в отношении заболеваний, вызываемых канцерогенными вирусами. Даже после выделения этиотропного вируса время, прошедшее с момента открытия до создания эффективного средства профилактики, оказалось достаточно длительным. Вирус папилломы человека (ВПЧ) был открыт в 1907 г., но не связывался с раком шейки

матки до 1976 г. [35], а вакцина для предотвращения хронической инфекции у девочек была одобрена FDA лишь в 2000 г. Несмотря на то, что в настоящее время нет прямых доказательств снижения заболеваемости раком шейки матки, данные о высокой эффективности вакцин в отношении профилактики хронической ВПЧ-инфекции (основного фактора риска развития рака шейки матки) и внутриэпителиальных дисплазий оказались достаточными для введения вакцин против ВПЧ в календарь прививок многих развитых стран. Более того, данные вакцины в настоящий момент рассматриваются и как возможный способ профилактики ВПЧ-ассоциированных опухолей у мальчиков. Вирус гепатита В был открыт в 1967 г., его связь с гепатоцеллюлярным раком печени – в 1974 г., а возможность вакцинации от гепатита В предотвращать не только инфекцию, но и развитие гепатоцеллюлярного рака была доказана лишь в 1984 г. [36]. После этого в некоторых регионах мира вакцинация новорожденных против гепатита В стала рутинной. В связи с тем, что примерно 20 % всех злокачественных новообразований в той или иной мере связаны с вирусами, подобная стратегия сохраняет большой потенциал для развития.

Использование препаратов для предотвращения развития опухолей (химиопрофилактика) так же оказалось эффективным подходом при ряде заболеваний [37]. Антиэстрогены предотвращают развитие протокового РМЖ *in situ* и снижают заболеваемость РМЖ в целом, финастерид предотвращает развитие рака предстательной железы, а аспирин – колоректального рака. Тем не менее эти подходы используются не достаточно часто, так как подразумевают, что профилактическое лечение (не лишенное токсичности) будут получать многие лица, у которых опухоль никогда бы не развилась. Кроме того, исследования в области профилактики обычно весьма длительны и дорогостоящи, а их результат непредсказуем. Так, например, попытка использования каротиноидов для профилактики рака легкого привела к обратным результатам – в группе активных курильщиков каротиноиды приводили к обратному результату – увеличению заболеваемости раком легкого. Это необходимо помнить, так как советская, а в последующем и российская медицина зачастую имела декларативно «профилактический» характер, при этом часто эффективность профилактики не оценивалась, а выводилась умозрительно. Касается это, например, использования флюорографии для «скрининга» рака легкого (несмотря на данные исследований, свидетельствующих о том, что даже рентгенография с или без цитологического исследования мокроты не снижает смертность от рака легкого). Относится это и к диспансеризациям, зарубежный эквивалент которых (regular general health checkups) по данным метаанализа, включившего данные более 180 000 лиц, не привел к снижению ни общей смертности, ни смертности от онкологических заболеваний [38].

Выживаемость в настоящее время и в будущем

Несмотря на увеличение средней продолжительности жизни, смертность от злокачественных новообразований в ряде развитых стран мира продолжает снижаться, что является следствием появления эффективных методов диагностики, профилактики и лечения, о которых говорилось выше. К сожалению, далеко не всегда выраженность успеха в области лечения конкретного заболевания транслировалась в сухие цифры статистики, отражающие ситуацию в онкологии «в целом». Так, вскоре после разработки в 1970-х годах крайне эффективных режимов лечения лейкозов у детей и лимфомы Ходжкина смертность от этих заболеваний начала снижаться драматически. Однако встречаемость этих опухолей была слишком мала для того, чтобы хоть сколько-нибудь значительно повлиять на смертность от опухолевых заболеваний в целом. Так же не могли существенно повлиять на смертность от злокачественных опухолей потрясающие успехи использования иматиниба при ХМЛ. Однако эти результаты являлись мощным толчком для продолжения исследований в области онкологии и формирования позитивного общественного мнения о возможностях подобного лечения. С другой стороны, иногда весьма несущественный в абсолютном исчислении выигрыш, получаемый от новых видов профилактики, диагностики и лечения часто встречаемых опухолей (колоректальный рак, РМЖ, рак легкого), спустя годы приводил к значимому падению смертности от онкологических заболеваний в целом.

Незадолго до одобрения Национального противоракового акта (в 1960-х годах) 5-летняя общая выживаемость при злокачественных опухолях в США составляла лишь 38 %. В настоящее время она достигла 68 %, а согласно прогнозам к 2015 г. может увеличиться до 80 %. С 1990 г., когда в США впервые было отмечено снижение смертности от злокачественных опухолей, этот показатель сократился уже на 24 %, а к 2015 г. может сократиться еще на 14 % [39, 40].

Однако даже эти прогнозы могут оказаться более пессимистичными, чем реальность, так как строятся на предположении, что за это время не произойдет значительных изменений в лечении и профилактике опухолевых заболеваний. Однако большинство современных достижений являются результатами широкого внедрения относительно «старых» технологий, а пик эффекта даже от этих методов еще не пройден, не говоря уже о новых достижениях молекулярной онкологии. Величина потенциального выигрыша от этих достижений пока не может быть измерена современной статистикой.

Будущее

Полное секвенирование человеческого генома, впервые осуществленное в 2000 г., оказало значимое воздействие на все области медицины, но в большей степени на онкологию. Цена секвенирования падает с гораздо большей скоростью, чем предсказывается за-

коном Мура, при котором стоимость снижается вдвое каждые 2 года. Уже не так сложно предвидеть время, когда стоимость расшифровки индивидуального генома будет составлять не более 100 долларов, что переместит генетические исследования из передовых, но малочисленных исследовательских институтов в обычные рутинные лаборатории. Компании, производящие оборудование для секвенирования, которые поставили себе такую цель, уже существуют.

Это позволяет нашим зарубежным коллегам смотреть в будущее с большим оптимизмом. Как написали в своей статье «200 лет исследования опухолей» одни из основоположников современной онкологии Винцент ДеВита младший и Стивен Розенберг: «Глубокое секвенирование 2-го и 3-го поколения уже позволяет выявить комплексные изменения опухолевого генома и, без сомнения, в ближайшее время позволит выявить сигнальные сети, которые пока еще не открыты» [41]. Мы вплотную подошли к ситуации, когда секвенирование генома станет рутинным тестом для онкологических пациентов и лиц с повышенным риском развития злокачественных опухолей. Более того, удешевление секвенирования позволит в массовом порядке сравнивать генетический профиль нормальных, пограничных и злокачественных тканей как между пациентами, так и в пределах одного организма. Выявленные нарушения станут мишенью для относительно простой терапии, и если ее эффективность будет соответствовать той, которую мы видим в последние годы, нас ждут впечатляющие успехи в лечении злокачественных опухолей. Экономическое и социальное влияние превращения рака в излечимое или длительно контролируемое хроническое заболевание трудно переоценить. И, судя по наблюдающимся тенденциям, ситуация в экономически развитых странах мира будет развиваться именно таким путем. Онкология стоит перед очередным скачком развития, когда большое количество новых открытий готово перевести ее на качественно новый уровень понимания биологии опухолевого процесса и, соответственно, качественно новый уровень профилактики, диагностики и лечения.

Ситуация в Российской Федерации

К сожалению, ситуация в нашей стране на настоящий момент далека от оптимизма. Российская Федерация является лишь потребителем зарубежных данных, методик и препаратов, самостоятельно не производя ничего из вышеперечисленного. При этом уровень потребления недостаточен для того, чтобы обеспечить получение результатов, сопоставимых с зарубежными. Однако это и физически невозможно с учетом того, что суммарный бюджет здравоохранения в стране примерно в 7 раз меньше, чем выделяется в США только на онкологию.

При этом злокачественные опухоли представляют в нашей стране не меньшую социальную проблему, чем в развитых странах мира. Согласно данным, предостав-

ленным МНИОИ им. П.А. Герцена, за 2011 г. в стране злокачественными опухолями заболело 522 410 человек, умерло — 289 535 [42]. Одногодичная летальность составила 29 %, т. е. практически каждый 3-й больной с впервые выявленной опухолью в РФ погиб, не прожив и года после выявления заболевания.

Разумеется, подобная проблема требует решения, но в условиях дефицита средств крайне важным является расстановка приоритетов в их распределении. В настоящее время явно прослеживается «профилактическая» направленность расходования средств (профилактика, ранняя диагностика, скрининг). Однако, как было сказано выше, не только РФ, но и зарубежные страны не располагают полноценным арсеналом методик, способных коренным образом изменить ситуацию. Эффективность большинства современных методов скрининга (за исключением скрининга рака шейки матки) крайне невелика или вообще сомнительна (регулярные «профилактические» обследования). Так, например, для предотвращения 1 смерти от РМЖ необходимо скринировать 2500 женщин на протяжении 10 лет (при начале скрининга в возрасте 40 лет), а абсолютное снижение смертности от этого заболевания в результате внедрения скрининга составляет около 1 %. При этом большинство опухолей, выявленных даже на самых ранних стадиях, все равно требуют дополнительного высокотехнологичного системного лечения для получения оптимальных результатов. Эффекта же от борьбы с курением стоит ожидать лишь через 15–20 лет.

В то же время, при адекватном распределении средств существует реальный шанс на достижение значимых успехов. Успехи, достигнутые в экономически развитых странах мира, убедительно доказывают, что злокачественные опухоли можно и нужно лечить. Проведение противоопухолевой терапии позволяет излечить многих пациентов, а у значительной доли больных превратить опухоль из неизлечимого заболевания с небольшой продолжительностью жизни, в хроническую болезнь с длительной выживаемостью. И это вполне возможно в России. Так, адаптация зарубежных протоколов лечения позволила увеличить 10-летнюю выживаемость при острых лимфобластных лейкозах у детей с неприемлемо низких 7 % в 1990-х годах, до почти 90 % в настоящее время [43, 44]. Причем сделать это не в отдельных «элитных» клиниках при научно-исследовательских институтах, а по всей стране — в рутинной практике. Адаптация подобных подходов при заболеваниях, требующих хотя и весьма дорогостоящего, но далеко не такого технически и организационно сложного лечения, как острые лейкозы у детей (РМЖ, колоректальный рак, рак легкого и т. д.) могло бы спасти десятки тысяч жизней ежегодно. Если в США от РМЖ погибает лишь каждая 10-я из заболевших женщин, в РФ — каждая 2-я. Учитывая, что в РФ за год РМЖ заболевает примерно 55 000 женщин, а погибает около 25 000, «подняв» результативность лечения лишь при одном

виде злокачественных новообразований мы могли бы спасти больше жизней, чем программа, направленная на снижение смертности в дорожно-транспортных происшествиях (за 2012 г. в ДТП на территории РФ погибло 27 991 человек, что даже несколько больше, чем 27 593 человека, погибшие за полный 2011 г.).

Однако возможные пути развития лежат не только (и не столько) в воспроизведении успехов, уже достигнутых нашими зарубежными коллегами. В настоящий момент, как уже говорилось выше, онкология находится на этапе качественного скачка. Подготовительные шаги для него уже почти сделаны — разработаны методики исследований, открыты новые пути стимуляции опухолей, способы производства высокотехнологичных противоопухолевых препаратов. Используя эту базу, российская онкологическая наука, явно пропустившая промежуточные шаги, все равно может принять участие в гонке за получение адекватных результатов. Разумеется, если вложения в науку не будут ограничиваться бессистемными закупками «новейшего» оборудования и методик без четкой цели их использования.

Обладает Россия и достаточным потенциалом для валидации полученных результатов. Онкологических пациентов в стране абсолютно достаточно для того, чтобы проводить национальные исследования по аналогии с теми, что проводятся в ряде зарубежных стран. Это прекрасно показано на основе все тех же лимфобластных лейкозов у детей. При столь редко встречающемся заболевании (не идущим ни в какое сравнение с РМЖ или раком легкого, заболеваемость которыми исчисляется десятками тыс. в год) удастся проводить национальные российские рандомизированные исследования, позволяющие получать адекватные ответы на клинически и научно значимые вопросы. Результаты этих исследований наравне с работами из гораздо более обеспеченных медицинской помощью стран публикуются в престижных зарубежных журналах и получают высокие оценки на международных конференциях.

Создание единых стандартов лечения, основанных не на соблюдении равных прав компаний на доступ к рынку, а на величине реального выигрыша от приме-

нения производимых ими препаратов и оборудования, могло бы значимо изменить ситуацию к лучшему. Подобные стандарты, предусматривающие минимум степеней свободы при принятии решения о выборе тактики лечения, могли бы создать популяцию однотипно пролеченных больных, служащих контролем для последующих национальных исследований, не требующих столь значимых вложений, как «классические» исследования III фазы. При этом шанс на то, что такой подход значимо проиграет существующему в отношении точности поиска различий, не столь велик. Этот вид исследований достаточно широко распространен в области лечения заболеваний, где цена ошибки может быть значимо выше, чем при лечении метастатического РМЖ или рака легкого — гемобластозов и опухолей у детей, герминогенных опухолей. Почти 90 % больных этими потенциально высококурабельными опухолями в Германии принимают участие в национальных исследовательских проектах, генерируемых ведущими научными центрами. Крайне важными представляются и независимые исследования, посвященные поиску предсказательных факторов ответа на определенные виды уже доступной терапии. Уже сейчас в наиболее успешных областях онкологии — онкопедиатрии и онкогематологии — очень редко лечение назначается «по диагнозу и стадии»: существует большое число молекулярных, клинических, морфологических и других факторов, на основании которых лечение действительно «индивидуализируется». И это при весьма ограниченном количестве противоопухолевых препаратов, зарегистрированных для лечения гемобластозов и детских опухолей. Солидная же онкология пока не в состоянии «переварить» даже уже созданные препараты и выбор между десятками доступных режимов определяется на основании 2–3 весьма неточных предсказательных факторов и «клинического мышления».

Таким образом, и в России существуют значимые предпосылки для прогресса в области онкологии, а с учетом более низкого исходного уровня результаты такого прогресса выглядят очень многообещающими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1863.
2. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889;1:571–3.
3. Rous P. A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl). *J Exp Med* 1910;12:696–705.
4. Boveri T. Zur Frage der Entwicklung maligner Tumoren. Jena, Germany: Gustav Fischer-Verlag, 1914.
5. Warren J.C. Inhalation of ethereal vapor for the prevention of pain in surgical operations. *Boston Med Surg J* 1846;35:375–9.
6. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Br Med J* 1867;2:246–8.
7. Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins C.R. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102:763–79.
8. Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20:497–555.
9. Roentgen K. On a new kind of rays. *Stanton A, trans. Nature* 1896;53:274.
10. Curie P., Curie M., Bémont G. On a new, strongly radioactive substance contained in pitchblende. *CR (East Lansing, Mich)* 1898;127:1215–7.
11. Coutard H. Roentgen therapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx, and larynx from 1920 to 1926. *Am J Roentgenol* 1932;28:313–31.
12. Peters M.V. A study in survivals in Hodgkin's disease treated radiologically.

- Am J Roentgenol 1950;63:299–311.
13. Farber S., Diamond L.K., Mercer R.D. et al. Temporary remissions in acute leukaemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). N Engl J Med 1948;238:787–93.
14. Avery O.T., Macleod C.M., McCarty M. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. J Exp Med 1944;79:137–58.
15. Watson J.D., Crick F.H.C. Molecular structure of nucleic acids: structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953;171:737–8.
16. Nirenberg M.W., Matthaei J.H. The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. Proc Natl Acad Sci U S A 1961;47:1588–602.
17. Smith H.O., Wilcox K.W. A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties. J Mol Biol 1970;51:379–91.
18. Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W. et al. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. JAMA 1946;105:475–6.
19. Frei E. III, Karon M., Levin R.H. et al. The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. Blood 1965;26:642–56.
20. DeVita V.T., Moxley J.H., Brace K., Frei E. III. Intensive combination chemotherapy and X-irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. Proc Am Assoc Cancer Res 1965;6:15.
21. Fisher B., Carbone P., Economou S.G. et al. L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. N Engl J Med 1975;292:110–22.
22. Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976;294:405–10.
23. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006;355:2408–17.
24. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;364:2507–16.
25. Kwak E.L., Bang Y.-J., Camidge D.R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:1693–703.
26. Zhukov N.V., Tjulandin S.A. Targeted therapy in the treatment of solid tumors: practice contradicts theory. Biochemistry (Moscow) 2008;73(5):605–18.
27. Vasella D., Slater R. Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill is Rewriting Medical History. New York: Harper Business, 2003.
28. Buzdar A., Hunt K., Buchholz T.A. et al. Improving survival of patients with breast cancer over the past 6 decades: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. 2010 Breast Cancer Symposium: Abstract 176. Presented October 2, 2010.
29. Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975;256:495–7.
30. Maloney D.G., Grillo-Lopez A.J., White C.A. et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;90:2188–95.
31. Morgan D.A., Ruscetti F.W., Gallo R.G. Selective *in vitro* growth of T lymphocytes from normal bone marrows. Science 1976;193:1007–8.
32. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M. et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med 1985;313:1485–92.
33. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711–23.
34. Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi. London: Longmans-Green, 1912.
35. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res 1976;36:794.
36. Wong V.C., Ip H.M., Reesink H.W. et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin: double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet 1984;1:921–6.
37. Hong W.K., Lippman S.M., Itri L.M., Karp D.D. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 1990;323:795–801.
38. Krogsbøll L.T. et al. "General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease" Cochrane Database Syst Rev 2012; DOI: 10.1002/14651858.CD009009.pub2.
39. Byers T., Barrera E., Fontham E.T. et al. A midpoint assessment of the American Cancer Society challenge goal to halve the U.S. cancer mortality rates between the years 1990 and 2015. Cancer 2006;107:396–405.
40. Byers T.E. Trends in cancer mortality. In: DeVita V.T. Jr, Lawrence T.S., Rosenberg S.A., DePinto R.A., Weinberg R.A., eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practices of oncology, 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. Pp. 261–268.
41. DeVita V.T. Jr, Rosenberg S.A. Two hundred years of cancer research. N Engl J Med 2012;366:2207–14.
42. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2013. 289 с.
43. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukemia in Russia. Leukemia 2008;22(6):1144–53.
44. Карачунский А.И., Румянцев Ю.В., Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России. Вopr гематол, онкол и иммунопатол в педиатрии 2011;10(2):15–31.