



# Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ОКТАБРЬ 2022 № 5 (50)

## слово редактора



**Николай Владимирович  
ЖУКОВ**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

### Дорогие коллеги!

Наш новый номер приурочен к очередному онкологическому конгрессу. Он прошел в очном формате, и это позитивная новость!

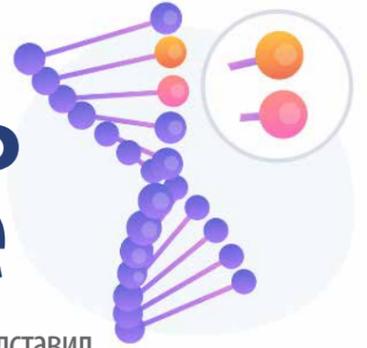
Теперь к газете. В ней по традиции собраны интересные выступления со знаковых онкологических мероприятий, новости науки и практики. Но изюминкой, на мой взгляд, является материал, посвященный личному опыту общения с онкологической маршрутизацией нашего выпускающего редактора (на примере ее тети). Думаю, нам будет весьма интересно посмотреть на себя глазами пациентов и родственников (в данном случае родственников-врачей, выступающих в своих специальностях с другой стороны барьера). Ведь с «врачебной» точки зрения заметка хотя и содержит информацию о реальных проблемах, но она достаточно спорная и сопровождается комментарием нашего коллеги Н.В. Кислова, убедительно объяснявшего, почему маршрутизация «с фиксацией больных по месту жительства» — это скорее правильно, так как позволяет за счет бюджета лечить больного в соответствии с медицинской потребностью, а не с его желаниями (которые могут сильно опережать потребности самого пациента и возможности клиники, куда он стремится). Но и эти аргументы содержат большое «но»... Мне кажется, правильно это было бы при действительном равенстве между регионами и клиниками, если бы пациент вне зависимости от места жительства получал одинаковый объем помощи в учреждениях здравоохранения одного уровня. Увы, даже в весьма оптимистичном комментарии Николая Викторовича есть однозначное свидетельство того, что это не всегда так.

Именно поэтому мы назвали заметку «Три стороны одной медали»: сторона пациента/родственников и сторона организатора здравоохранения в ней «выпукло» видны. Но есть еще кое-что, что находится «на ребре» этой медали, и об этом — в следующем номере.

## АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС

# Новые способы испортить жизнь опухолевой клетке

На VIII петербургском форуме «Белые ночи – 2022» член-корреспондент РАН Е.Н. Имянитов представил доклад «Комплексный подход в определении оптимальной тактики лечения на основании предиктивных маркеров», посвященный молекулярно-генетической диагностике у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) для обнаружения мутаций генов *BRCA1/2* и *PIK3CA* и назначения персонализированной таргетной терапии.



### Евгений Наумович ИМЯНИТОВ

Член-корреспондент РАН, профессор, руководитель референс-центра и отдела биологии опухолевого роста НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург), заведующий кафедрой медицинской генетики Санкт-Петербургского педиатрического университета, профессор кафедры онкологии Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова



### НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ

Существует несколько вариантов молекулярно-генетической диагностики РМЖ. Самое известное исследование, разработанное раньше остальных, — это оценка статуса рецепторов стероидных гормонов иммуногистохимическим методом (ИГХ). Правда, сейчас данный статус можно установить путем изучения экспрессии РНК при помощи теста Oncotype DX — его применяют для дополнительного контроля. Среди молекулярно-генетических анали-

зов самым первым и наиболее известным был тест на определение статуса гена *HER2*, который стал применяться в трансляционной онкологии. Но давайте остановимся на более современных методах диагностики мутаций генов *BRCA1/2* и *PIK3CA*, обратившись к наследственным опухолевым синдромам. Если проанализировать заболеваемость РМЖ, становится очевидно, что 5–8 % женщин попадают в онкологические клиники, потому что у них находят генетический дефект, унаследованный в результате мутаций в генах *BRCA1/2* и некоторых других. Почти 20 лет назад было доказано, что примерно половина мутаций онкогенов *BRCA1/2* у славянок (русские, польки, украинки, белоруски) представлена так называемыми повторяющимися аллелями, или повторяющимися мутациями. В свое время это открытие было колоссальным шагом вперед. Ведь применение достаточно простых ПЦР-тестов позволяло выявить

половину случаев таких мутаций! Однако этот анализ уместен только у славянок, при этом он информативен лишь в случае обнаружения мутации. Если ПЦР-тест не выявил аномалий в генах наследственного рака, необходимо выполнять тестирование всей нуклеотидной последовательности генов *BRCA1/2*.

Напомню и о собственной работе, опубликованной два года назад. По результатам ПЦР-теста мы отобрали женщин с РМЖ без мутаций и провели у них полное исследование генов *BRCA1/2*. Как и следовало ожидать, у славянок при этом обнаружилось примерно двух-трехкратное увеличение количества зафиксированных случаев наследственного РМЖ. На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова организован полный цикл обследования таких больных, при этом было наглядно показано, что ПЦР-тест не является достаточным. Нам удалось добиться того, что выполнение анализа

полной нуклеотидной последовательности генов *BRCA1/2* теперь стало доступным в системе ОМС. Правда, встает вопрос о том, каких больных направлять на это исследование: каковы клинические критерии отбора?

*Во-первых*, у пациентки должен быть онкологический диагноз — РМЖ или рак яичника (РЯ).

*Во-вторых*, должен присутствовать хотя бы один из клинических признаков наследственного рака:

- возраст младше 50 лет;
- РМЖ или РЯ у матери или сестры пациентки, развившийся в возрасте до 65 лет;
- билатеральный РМЖ;
- трижды негативный статус рецепторов;
- если речь идет о РЯ, то это должна быть серозная или эндометриоидная опухоль высокой степени злокачественности.

Окончание на с. 2 ▶

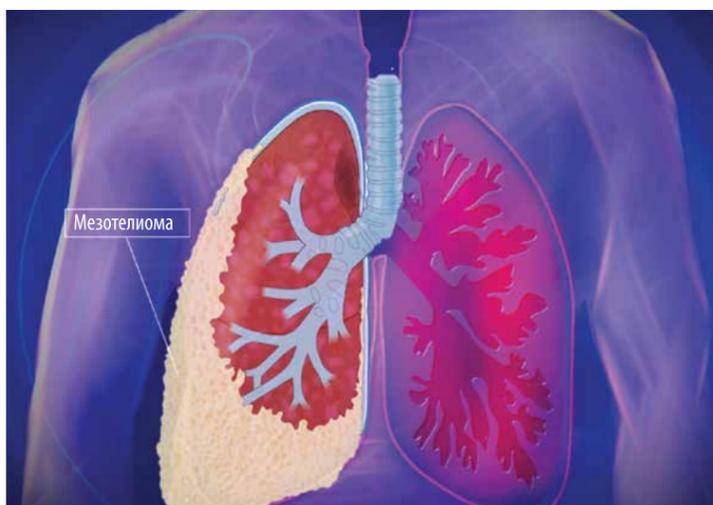
## МЕДИЦИНСКОЕ РАССЛЕДОВАНИЕ

# Что такое онкологический кластер?

Если сто или пусть даже десять человек в каком-то коллективе или определенной местности в течение ограниченного периода времени последовательно заболевают одной и той же онкологической патологией с превышающей ожидаемые показатели частотой, приходится говорить о формировании онкологического кластера.

### ГРОЗА БЕЙСБОЛИСТОВ

Подтвердить наличие онкокластера непросто. Нужно рассчитать ожидаемую заболеваемость онкологической патологией в данном регионе и сравнить ее с наблюдаемым числом случаев соответствующего злокачественного новообразования (ЗНО). Если соотношение фактических и ожидаемых случаев данного конкретного ЗНО окажется больше 1,0, значит, мы действительно имеем дело с онкологическим кластером. Ежегодно департаменты здравоохранения США сообщают о тысяче (!) предполагаемых онкокластерах, что составляет примерно три случая в день.



Так, например, в апреле новостные агентства США проинформировали население о появлении кластера в средней школе штата Нью-Джерси. За последние 30 лет у ста с лишним ее выпускников и сотрудников были диагностированы опухоли головного мозга. А вскоре страну облетела новость о смерти от этого же диагноза бывшего питчера бейсбольного клуба «Филадельфия Филлис». Это шестой игрок клуба, которого свела в могилу опухоль мозга, начиная с 2003 года. Заговорили о том, что эти случаи связаны между собой.

Окончание на с. 3 ▶

# Новые способы испортить жизнь опухолевой клетке

Окончание, начало на с. 1

Сотрудники нашего института осуществляют сейчас такую диагностику непрерывно, и она пользуется популярностью у онкологов. Предпочтительный материал для анализа — кровь в пробирке с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). При такой обработке кровь может долго храниться при комнатной температуре. Мы принимаем и пациенток с любыми стадиями злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе тех, которые не нуждаются в лекарственной терапии. Ведь *BRCA1/2*-диагностика помогает не только в выборе медикаментозной терапии РМЖ, но и в определении предрасположенности тех женщин, которые находятся в зоне риска. Если первичная мутация была выявлена в нашем институте и возникает необходимость обследовать родственников женщины, мы проводим такой анализ, хотя он и не входит в систему ОМС.

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

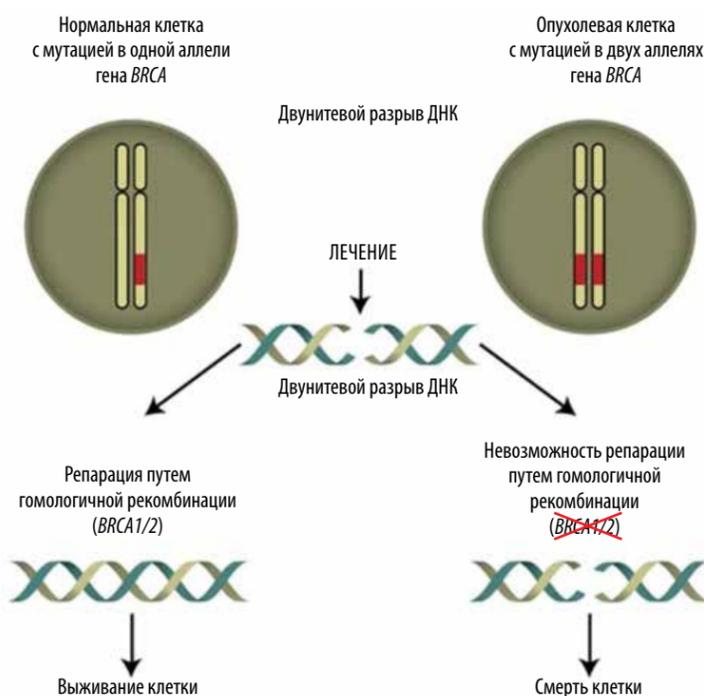
Наука о наследственных ЗНО в прикладном плане рождалась как наука о ранней диагностике, нацеленная на выявление носителей мутаций в группе онкологического риска. Одним из заметных открытий в молекулярной онкологии стало описание весьма «элегантного» механизма возникновения *BRCA*-ассоциированных опухолей с инактивацией обеих копий гена *BRCA*. При этом одна копия выводится из строя при наследовании, а другая повреждается в результате соматической мутации в одной из клеток органов-мишеней. В итоге наследуемые опухоли обладают полным *BRCA*-дефицитом. Это означает, что их клетки неспособны осуществлять репарацию двуниевых повреждений ДНК (рис. 1).

Опухоли, о которых мы ведем речь, обладают уникальным спектром лекарственной чувствительности как к простым, так и к сложным препаратам. В частности, избирательная активность по отношению к указанным ЗНО характерна для производных платины — цисплатина и карбоплатина, а также для митомицина С, бифункциональных алкилирующих агентов (циклофосфида или мелфалана) и для *PARP*-ингибиторов. Эти препараты фактически действуют аналогичным образом: сначала приводят к одностранным разрывам ДНК, которые впоследствии кон-

вертируются в двуниевые разрывы. В результате под действием данных лекарств

бора терапии пациенткам с вновь выявленным РЯ. Гомологичная рекомбинация — это

РИСУНОК 1. ИНАКТИВАЦИЯ *BRCA1/2*-ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КЛЕТОК



погибают именно *BRCA*-дефицитные клетки.

Итак, *BRCA*-ассоциированные наследственные опухоли — это большая и хорошо изученная группа ЗНО. Наша задача — найти обычные ненаследственные опухоли, которые по своим свойствам (в частности, по лекарственной чувствительности) близки к вышеназванным ЗНО. *BRCA*-чувствительные опухоли отличаются тем, что их клетки накапливают большое количество двуниевых разрывов ДНК, демонстрируя хромосомную нестабильность. Именно на ее выявление нацелен HRD-тест.

HRD (Homologous recombination Repair Deficiency) — это дефицит системы репарации путем гомологичной рекомбинации. Цель HRD-тестирования — выявление дефицита гомологичной рекомбинации для под-

высокоточный механизм репарации двухцепочечных разрывов ДНК, в том числе в генах *BRCA1/2*. Дефицит данной системы приводит к нарушению репарации ДНК, накоплению ошибок, увеличению геномной нестабильности. Причинами дефицита могут быть как генетические факторы (герминальные и соматические мутации в генах белков, участвующих в данном процессе), так и эпигенетические.

Положительный HRD-тест — это предиктор чувствительности опухоли к платиносодержащей терапии и лечению *PARP*-ингибиторами у пациенток с РЯ. Данный тест выполняется компанией Myriad Genetics, он защищен патентом и не может осуществляться другими учреждениями. Однако нам удалось разработать упрощенный вариант теста, не нарушая патентных прав,

потому что идея нашего подхода несколько иная. Наш клинически валидированный тест доступен для использования в российских условиях. Мы доказали, что он дает результаты, ничуть не уступающие данным централизованного HRD-тестирования. На основании полученных результатов мы можем с высокой степенью надежности предсказать, будет ли опухоль отвечать на платиносодержащую терапию или *PARP*-ингибиторы.

## ДРУГАЯ МИШЕНЬ

Еще одна точка приложения современных таргетных противоопухолевых препаратов — онкоген *PIK3CA*. Онкологически переродившаяся клетка приобретает несколько новых качеств, главное из которых — бесконтрольное деление. Но, начав бесконтрольно делиться, клетки сталкиваются с серьезными трудностями. В частности, это давление со стороны окружающих здоровых тканей и нехватка питательных веществ.

Если избыточная масса клеток образуется в здоровом многоклеточном организме, то они сами себя уничтожают. Чтобы опухолевая клетка могла беспрепятственно делиться, забирать питательные вещества у окружающих тканей, ей необходима активация каскада жизненной способности. Одна из причин запуска подобного каскада заключается в патологической активации фермента под названием фосфоинозитид (фосфатидилинозитол) 3-киназа (*PI3K*). Данная молекула участвует в жизненно важных процессах, в первую очередь — в регуляции поглощения клеткой глюкозы и работе инсулинового рецептора.

Также жирная кислота фосфатидилинозитол (обмен которой и контролирует фермент *PI3K*) участвует в регуляции пролиферации и подвижности клеток, сохранении их жизнеспособности, внутриклеточном транспорте различных молекул, являясь, таким образом, важным компонентом сигнальных путей клетки. Но при мутации гена *PIK3CA*, кодирующего белок *PI3K*, фосфатидилинозитол переходит в состояние непрерывного фосфорилирования, то есть гиперактивации, что и запускает каскад жизненной способности опухолевой клетки.

Вместе с коллегами мы провели собственное многоцентровое исследование, собрав по всей



## Выстрел в цель

Разработка таргетных препаратов, направленных на подавление онкогенного каскада *PI3K/Akt/mTOR*, ведется уже много лет. Так, например, крупный метаанализ клинических исследований 2018 года по изучению роли мутационного статуса *PIK3CA* при РМЖ как прогностического фактора и предиктора ответа на лечение показал, что мутация гена *PIK3CA* ассоциируется с повышенным риском рецидива опухоли, ее прогрессирования или смерти.

Целая серия работ в этом направлении потерпела неудачу, что показывает, каким огромным трудом онкологам дается каждая победа в лекарственной терапии ЗНО.

Напомним, что белок липидкиназа *PI3K* состоит из четырех каталитических изо-

форм:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Онкоген *PIK3CA* кодирует только одну каталитическую изоформу —  $\alpha$ . Соответственно, мутация этого онкогена приводит к гиперфункции только изоформы  $\alpha$ , что вызывает активацию внутриклеточного сигнального каскада, приводя к неконтролируемому росту, пролиферации и выживанию клеток. Открытие подобной роли мутации *PIK3CA* привело к разработке таргетных лекарств, направленных на прямое ингибирование пути *PI3K*. Ранние стратегии включали панигибирование всех четырех изоформ *PI3K*. К сожалению, исследования с пан-*PI3K*-ингибиторами бупарлисибом и пиктилисибом не увенчались успехом из-за более чем скромных результатов при высокой токсичности. По той же причине были прекращены исследования с таселисибом — ингибитором трех субъединиц *PI3K*  $\alpha$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ .

Лишь недавно удалось создать ингибитор *PI3K* с приемлемыми показателями эффективности

и безопасности. Им стал алпелисиб — пероральный низкомолекулярный  $\alpha$ -специфический ингибитор *PI3K*, который избирательно блокирует только субъединицу  $\alpha$  примерно в 50 раз сильнее, чем три другие изоформы.

В конце 2010-х алпелисиб был одобрен в Европе, США и 40 других странах (в России — с 2020 года) для лечения в комбинации со стандартной гормональной терапией пациенток, страдающих метастатическим HR+/HER2- РМЖ с мутацией онкогена *PIK3CA*. Это лекарство так и осталось единственным, одобренным по таким показателям.

Результаты SOLAR-1 — самого последнего клинического исследования эффектов алпелисиба — были представлены два года назад на конгрессе ESMO. Но до этого уже было установлено, что препарат практически удваивает медиану выживаемости без прогрессирования в описанной популяции пациен-

ток. В работе SOLAR-1 действие алпелисиба оценивалось по другому показателю — общей выживаемости (ОВ). Сравнивались эффекты комбинированной терапии алпелисибом и фулвестрантом либо лечения фулвестрантом и плацебо у пациенток с HR+/HER2- распространенным РМЖ с мутацией в гене *PIK3CA*. Выявлено клинически значимое 8-месячное удлинение ОВ у больных с данной мутацией, принимавших алпелисиб и фулвестрант, по сравнению с монотерапией фулвестрантом (медиана ОВ — 39,3 мес по сравнению с 31,4 мес, HR = 0,86; 95 % ДИ: 0,64–1,15). Более существенное увеличение показателя ОВ — свыше 14 месяцев — наблюдалось у пациенток с метастазами в легкие или печень, то есть с более агрессивно протекающим заболеванием (медиана ОВ — 37,2 мес против 22,8 мес).

Александр Рылов, к.м.н.

# Что такое онкологический кластер?

◀ Продолжение, начало на с. 1

Однако наличие такой связи нужно доказать. Большинство случаев не дотягивает до уровня кластера, к тому же установить причину, по которой он возник, чаще всего не удается.

## НЕОЧЕВИДНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

«Когда в небольшом коллективе люди заболевают одними и теми же ЗНО, ситуация может показаться тревожной, — говорит Джерри Фальяно, доктор медицинских наук, эпидемиолог, бывший руководитель программы надзора за состоянием окружающей среды и гигиены труда Министерства здравоохранения штата Нью-Джерси. — В обществе сложилось мнение, что онкологическая патология встречается редко. Но это не так. По прогнозам специалистов Национального онкологического института США, в течение жизни ЗНО возникнет у 40 % американцев — почти у каждого второго. Это вторая по значимости причина смерти в США, чаще умирают только от заболеваний сердца. Человек, у которого обнаружили опухоль, начинает искать друзей по несчастью и находит в своем окружении людей с аналогичным диагнозом, заявляя о наличии онкологического кластера, хотя данные случаи между собой не связаны».

Критериям онкологического кластера с наибольшей вероятностью соответствуют подозрительные эпизоды повышенной встречаемости ЗНО одного и того же типа, особенно редкого или нехарактерного для определенной возрастной или гендерной группы. Например, в начале 2000-х годов был обнаружен кластер лейкоза у детей в Неваде. За 5 лет здесь поставили 16 подобных диагнозов, тогда как ожидаемая заболеваемость лейкозом в педиатрической практике за этот период должна была составить менее двух случаев. Но столь очевидные истории единичны. Чаще всего расследования не подтверждают существование онкокластеров.

«Даже те виды опухолей, которые считаются редкими, со временем могут накапливаться в популяции, — объясняет Роберт Лаумбах, доктор медицинских наук (Институт окружающей среды и гигиены труда при Университете Ратгерса, штат Нью-Джерси). — Похоже, именно это произошло в ситуации с заболеваемостью опухолями мозга в средней школе Нью-Джерси. Расследование, проведенное онкологами и экологами, не выявило доказательств наличия кластера. Не было обнаружено и радиационной угрозы, которая могла бы способствовать канцерогенезу. Хотя вероятность развития опухоли головного мозга составляет около 0,6 %, на деле речь идет о десятках случаев в сообществе из нескольких тысяч человек».

## РОЛЬ КАНЦЕР-РЕГИСТРОВ

«Онкологические больные и их родственники часто спрашивают меня, знаю ли я других пациентов с аналогичным диагнозом, — сообщает Ариф Камаль, доктор медицинских наук, главный специалист по контактам с пациентами Американского онкологического общества. — Этим вопросом обычно задаются те, у кого была диагностирована опухоль в молодом возрасте, когда ее не ожидают обнаружить, или проживающие в районах с повышенным радиационным фоном либо загрязненной окружающей средой. Раньше мы не имели инструмента для систематического отслеживания распространенности ЗНО в конкретном районе или популяции, не было у нас и возможности

координировать свои действия с другими онкологами. Однако в последние десятилетия благодаря появлению канцер-регистров достигнуты значительные успехи в эпидемиологическом надзоре за онкологической заболеваемостью. В идеале система отслеживания ЗНО должна показывать экспертам появление кластеров, но, к сожалению, в этом отношении она не работает».

Дело в том, что в Соединенных Штатах нет единой программы эпидемиологического надзора за онкологической заболеваемостью. Канцер-регистры обычно привязаны к конкретной больничной системе или департаменту общественного здравоохранения

директор Института радиационной онкологии (город Эгг-Харбор, штат Нью-Джерси). — Потенциальные факторы риска развития ЗНО включают в себя сочетание нездоровых пищевых и иных привычек вроде курения, а также воздействие ультрафиолетовых лучей и некоторых инфекционных агентов, таких как вирус папилломы человека. Степень онкологического риска часто связана с накоплением пожизненного воздействия соответствующих факторов, наслаивающихся на генетическую предрасположенность, которую бывает трудно выявить. Вот почему даже ресурсоемкие расследования, направленные на выяснение причины возникновения кластера, могут оказаться безрезультатными».



Вредное с точки зрения онкологического риска производство полимеров

**Степень онкологического риска часто связана с накоплением пожизненного воздействия множества факторов, наслаивающихся на генетическую предрасположенность, которую бывает трудно выявить. Поэтому даже ресурсоемкие расследования причины возникновения кластера могут оказаться безрезультатными**

ния штата, а их данные не всегда передаются в федеральный канцер-регистр или целенаправленно занижаются при такой передаче.

## В ПОИСКАХ ПРИЧИНЫ

Поиск причины возникновения онкологического кластера часто заходит в тупик. Просочился ли токсикант в систему водоснабжения? Отравляют ли воздух поллютанты? Лишь малое число таких расследований действительно выявляет причину развития ЗНО. Так, в 1970-х годах было установлено, что воздействие винилхлорида, используемого в производстве поливинилхлоридного пластика (ПВХ) на заводе полимеров в Кентукки, привело к развитию редкого рака печени у ряда рабочих. Однако чаще всего исследователям не удается обнаружить какую-либо одну внешнюю причину формирования онкологического кластера, которую можно было бы устранить. Метаанализ 2012 года, в котором оценивались 428 расследований 567 случаев ЗНО, выявил четкий источник канцерогенеза лишь для одного онкологического кластера.

«Окружающая среда — это большая палатка с факторами риска, — заявил Джеймс Вурцер, доктор медицинских наук, медицинский

В случае с обнаружением кластера лейкоза у детей в Неваде, одном из крупнейших исследований подобного рода в США, не было установлено никакой связи с загрязнением окружающей среды. Авторы данной работы проанализировали образцы крови, мочи и клеток эпителия ротовой полости на наличие более 100 потенциально канцерогенных химических веществ и вирусных маркеров, а также на предмет генетических аномалий. Были взяты образцы воздуха, воды, почвы и пыли из десятков домов. Не найдя ни малейшей связи между лейкозом и содержанием этих образцов, авторы исследования решили, что дело в слишком маленькой и потому статистически недостоверной выборке (16 больных лейкозом).

Существует еще одно серьезное препятствие на пути к выявлению источника, спровоцировавшего появление опухоли. Для развития большинства видов ЗНО требуются годы и даже десятилетия. Мезотелиома легкая, редкая разновидность рака, ассоциированная с канцерогенным влиянием асбеста, может возникнуть в течение 30–60 лет после контакта пациента с этим канцерогеном.

Окончание на с. 12 ▶

стране 694 пациентки с HR+/HER2-распространенным РМЖ, получавших любую линию противоопухолевой терапии. Частота и структура выявленных мутаций в целом согласуются с мировыми данными, хотя встречаемость повреждений *PIK3CA* у россиянок оказалась несколько ниже (32 %), чем в зарубежных исследованиях (41 %). Итак, примерно каждая третья опухоль у участниц нашего исследования содержала мутацию указанного гена. Какое это имеет значение?

Представим, что речь идет о рецептор-позитивном РМЖ. Такая опухоль требует эндокринной терапии в одном из нескольких вариантов:

- ингибиторы ароматазы, которые разрушают эстрогены;
- тамоксифен, блокирующий рецепторы эстрогенов;
- фулвестрант, подавляющий активность таких рецепторов и вызывающий их деградацию.

Когда в подобных рецептор-позитивных опухолях прекращается эндокринная стимуляция, они погибают. Но если в ЗНО активирован онкоген *PIK3CA*, то оно может оказаться резистентным к эндокринной терапии, потому что в клетках запущен каскад жизнеспособности. Это четко подтвердили данные клинического исследования SOLAR-1, в котором женщины получали блокатор эстрогеновых рецепторов фулвестрант в качестве предшествующей эндокринной терапии.

Далее данный препарат применяли либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с алпелисибом, ингибитором киназы PI3K. Если для терапии опухолей с мутациями онкогена *PIK3CA* назначался фулвестрант без алпелисиба, то эффекта практически не было, опухоль прогрессировала очень быстро. Однако при совместном применении этих двух препаратов она начинала прогрессировать значительно позже, чем в группе больных, получавших монотерапию фулвестрантом. И, что очень существенно, эффективность алпелисиба была зарегистрирована только для опухолей с мутировавшим геном PIK-киназы. Там же, где указанная мутация отсутствовала, противоопухолевый эффект не достигался, хотя алпелисиб одинаково угнетает как мутированную, так и нормальную формы киназы, поскольку в последнем случае актуальны другие механизмы адаптации к эндокринной терапии.

Так у каких же больных следует проводить тестирование на мутацию онкогена *PIK3CA*? Прежде всего — у пациенток с гормонозависимым (люминальным А и В) HER2-метастатическим РМЖ. В этой ситуации показано лечение алпелисибом в комбинации с фулвестрантом, но только если четко подтверждена обсуждаемая нами мутация. Для такого исследования пригоден любой материал (ткань опухоли или метастаза) любой давности, причем вне зависимости от наличия и состава предшествующей терапии.

Вместе с коллегами мы продолжаем исследование мутации онкогена *PIK3CA* и уже опубликовали две статьи по этой теме. Врачи, приславшие более одного биопсийного образца, стали соавторами этих работ. Сейчас мы набираем пациенток для изучения эпидемиологии мутаций данного гена. С нами можно связаться по электронной почте [mol.oncology@gmail.com](mailto:mol.oncology@gmail.com).

# Не уппусти момент!

Под таким девизом в конце сентября в Санкт-Петербурге при поддержке альянса компаний «Мерк» и «Пфайзер» прошел симпозиум по уротелиальному раку (УР), состоявшийся в рамках XVII Международного конгресса Российского общества онкоурологов.

Рак мочевого пузыря (РМП) стоит на десятом месте по распространенности среди всех злокачественных новообразований. За 2020 г. в мире выявлено свыше 500 тыс. новых случаев РМП и погибли примерно 200 тыс. пациентов с этим диагнозом. Несмотря на достаточно высокую чувствительность к химиотерапии (ХТ), для метастатического УР характерны очень низкая пятилетняя выживаемость и высокая частота прогрессирования. Поэтому необходимы новые, более эффективные варианты терапии. Новым подходом, уже вошедшим в международную клиническую практику, стала стратегия поддерживающей терапии, применяемая для сохранения эффекта. Именно такое поддерживающее лечение было главной темой симпозиума.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО

Доклад на тему «Роль поддержки в лечении местнораспространенного или метастатического УР» представил профессор Б.Я. Алексеев, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ (Москва). Борис Яковлевич напомнил, что в РФ, как и в других развитых странах, в роли средства, назначаемого дополнительно к ХТ в борьбе с УР, все шире применяется препарат из класса ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунитета — авелумаб (Бавенцио®, альянс компаний «Мерк» и «Пфайзер»). Это гуманизованное моноклональное антитело связывается с PD-L1-лигандом рецептора программируемой клеточной гибели и блокирует их взаимодействие. Таким образом авелумаб устраняет подавляющие эффекты PD-L1 в отношении цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, что приводит к восстановлению противоопухолевого Т-клеточного ответа.

Для оценки сложившейся в РФ рутинной клинической практики профессор Алексеев попросил присутствующих выбрать один из следующих вариантов ответа на вопрос: «Используете ли вы поддерживающую терапию авелумабом в терапии УР?»:

1. Да, назначаю ее всем пациентам после ответа на препараты платины.
  2. Назначаю пациентам с первичным ответом на препараты платины в первой линии.
  3. Назначаю пациентам с частичным ответом/стабилизацией на препараты платины в первой линии.
  4. Ни разу не назначал.
- Ответы 1 и 4 выбрали одинаковое число врачей — по 31 %, ответ 3 — 36 %, ответ 2 — 3 % опрошенных.

Комментируя результаты опроса, докладчик подчеркнул, что наиболее обоснованной стратегией первой линии лечения УР сегодня считается ХТ с последующим использованием авелумаба в качестве поддерживающего лечения у пациентов, достигших контроля опухоли на фоне цитостатического этапа лечения. Такой подход имеет убедительное научное обоснование. Кроме того, что ХТ на основе препаратов платины оказывает прямое цитотоксическое действие на ДНК опухолевых клеток, доказано, что она может усиливать противоопухолевую активность ИКТ за счет подавления жизнедеятельности и, как следствие, активности иммуносупрессивных клеток, повышения презентации антигена и опу-

холевых неоантигенов, увеличения инфильтрации Т-клетками CD 8+, а также в результате стимуляции иммуногенной гибели опухолевых клеток.

Таким образом, биологическое обоснование поддерживающей терапии у пациентов с УР заключается в том, что такое лечение усиливает и поддерживает полученный в результате ХТ противоопухолевый ответ, способствует уменьшению массы опухоли, подавляет ее повторный рост. Однако для внедрения в клиническую практику недостаточно лишь теоретических обоснований, необходимы доказательства того, что лечение действительно облегчает симптомы УР, а главное — существенно увеличивает общую выживаемость (ОВ). Это и было доказано в международном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании III фазы JAVELIN Bladder 100. Результаты данной работы представлены в феврале 2022 г. на ежегодном симпозиуме по ЗНО органов мочеполовой системы при Американском обществе клинической онкологии. На тот момент медиана продолжительности наблюдения за больными в исследовании составила 38 месяцев. В исследование включались больные с местнораспространенным или метастатическим УР без прогрессирования, получившие 4–6 циклов ХТ на основе препаратов платины. Добавление

авелумаба остается первым и единственным иммунотерапевтическим препаратом, позволяющим статистически и клинически значимо повысить выживаемость при использовании в качестве поддерживающей терапии распространенного УР.

## КАК ЛЕЧАТ УР В ВЕЛИКОБРИТАНИИ?

Двухлетним опытом применения авелумаба в поддерживающей терапии больных УР поделился британский онкоуролог профессор Роберт Джонс. В рамках программы раннего доступа он начал применять авелумаб еще в конце 2020 г. Но только в мае текущего года препарат был включен в рекомендации Национального института здоровья и оказания помощи (NICE, Великобритания) по ведению пациентов с распространенным УР. Лишь после этого британские пациенты стали получать его как льготное средство. «За время наблюдательной программы всего я назначал авелумаб в качестве поддерживающей терапии 16 пациентам, — сообщил Роберт Джонс. — В качестве первой линии ХТ все эти они получали платиносодержащие режимы на основе цисплатина или карбоплатина. У 10 из них были метастазы в лимфоузлы, у 6 — также и в висцеральные органы. Медиана наблюдения за больными составила 57 недель, восемь из них продолжают получать авелумаб и сейчас».



поддерживающей терапии авелумабом к наилучшей сопроводительной терапии (НСТ) у данной категории пациентов позволило увеличить медиану ОВ на 8,8 мес по сравнению с проведением одной лишь только НСТ (23,8 против 15,0 мес). По прошествии 36 мес в группе авелумаба были живы 43,7 % больных, в то время как среди пациентов контрольной группы — только 33,5 %.

Еще более убедительное преимущество применения авелумаба продемонстрировано в популяции пациентов с PD-L1+ опухолями. Здесь медиана ОВ составила 30,9 мес по сравнению с 18,5 мес в группе только НСТ (разница — 12,1 мес). Более половины пациентов, получавших поддерживающую терапию авелумабом (51,3 %), были живы по прошествии 36 мес, в группе контроля эта цифра составила лишь 38,5 %. Больные получали авелумаб вплоть до прогрессирования УР или появления неприемлемой токсичности. Лишь у 10,2 % больных она была прекращена вследствие нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением. «Таким образом, — подытожил выступле-

ние профессор Б.Я. Алексеев, — сегодня авелумаб остается первым и единственным иммунотерапевтическим препаратом, позволяющим статистически и клинически значимо повысить выживаемость при использовании в качестве поддерживающей терапии распространенного УР».

1. Карбоплатин-содержащую ХТ и далее авелумаб в качестве поддержки, если нет прогрессирования.
  2. Атезолизумаб или пембролизумаб в монорежиме (при PD-L1+).
  3. Карбоплатин или гемцитабин.
  4. Разделенную дозу цисплатина (1 и 8-й дни).
- Ответ 1 выбрали 5 %, врачей, 2 — 17 %, 3 — 63 %, ответ 4 — 15 %.

Роберт Джонс высказал сожаление, что сочетание ХТ с последующей терапией авелумабом назначается онкологами реже всего, и привел клинический случай пациента 69 лет с УР на фоне сахарного диабета 2 типа, который ранее перенес эзофагэктомию и замену аортального клапана. Впервые диагноз РМП (стадии G2 pTа) больному поставили в 2016 г., в

дальнейшем опухоль многократно рецидивировала местно и подвергалась органосохраняющему лечению, пока в 2019 году пациенту не была выполнена нефростиптопростатэктомия. Адьювантного лечения не получал. Через год после операции при проведении компьютерной томографии (КТ) были обнаружены метастазы в передней брюшной стенке и парааортальных лимфатических узлах. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 48 мл/мин. Хотя СКФ была на достаточно низком уровне, британские онкологи все же решили, что этому больному не противопоказана ХТ препаратами платины. В результате с апреля по сентябрь 2020 г. он получил 6 циклов лечения комбинацией гемцитабина и карбоплатина. При контрольной КТ в сентябре 2020 г. у пациента был отмечен полный ответ опухоли на лечения.

Чтобы сохранить этот замечательный результат и предотвратить прогрессирование РМП, основываясь на результатах исследования JAVELIN Bladder 100, в ноябре 2020 г. больному была начата поддерживающая терапия авелумабом. Она продолжается уже почти 2 года, а результаты контрольных КТ подтверждают, что полный ответ сохраняется. Возникший после второй инфузии зуд оказался единственной за все время лечения побочной реакцией. При этом выраженность зуда соответствовала самой легкой степени НЯ. Этот достаточно типичный для авелумаба побочный эффект хорошо купировался кремами-эмолентами без назначения антигистаминных препаратов. Снижения дозы авелумаба не потребовалось. Сейчас пациент чувствует себя удовлетворительно, качество его жизни кажется наблюдающему за ним Роберту Джонсону достойным. Он убежден, что подобное поддерживающее лечение способно сохранить хороший ответ на ХТ у пациента с распространенным РМП, причем даже с очень серьезной коморбидностью. «Мой опыт использования этого препарата полностью соответствует результатам исследования JAVELIN Bladder 100, — говорит Р. Джонс. — Побочные реакции на авелумаб у моих пациентов чаще всего наступали после второй-третьей инфузии, не превышали первой-второй степени и хорошо устранялись местной терапией».

## ИММУННАЯ ТЕРАПИЯ

С докладом «Практические аспекты применения иммуноонкологических препаратов в лечении УР» перед собравшимися выступила М.И. Волкова, врач ГБУЗ «ГКОБ № 1» ДЗМ, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого РМАНПО.

«Итак, стандарт первой линии лечения распространенного УР, — напомнила Мария Игоревна, — это ХТ, причем только на основе препаратов платины, цисплатина или карбоплатина». Пациенты, достигшие контроля над опухолью, становятся кандидатами для поддерживающей иммунотерапии авелумабом. А больные с прогрессированием на фоне ХТ — кандидаты для назначения иммунотерапии как второй линии лечения (препарат выбора — пембролизумаб). «Часто слышу от коллег вопрос, — продолжила профессор М.И. Волкова, — что лучше: сразу же назначить поддерживающую терапию авелумабом больным, достигшим контроля над опухолью

по итогам ХТ, или дать им «химиотерапевтические каникулы» и только после этого применить вышеупомянутый ИКТ? Первый вариант правильный, так как в этом случае ожидаемая медиана ОВ составляет 23,8 мес (результаты JAVELIN Bladder 100), что заметно выше медианы ОВ, полученной в исследовании KEYNOTE-45 (10,1 мес), где лечение больных с УР пембролизумабом началось только после так называемых каникул». Немаловажным в отношении времени использования ИКТ в лечении уротелиального рака является и вопрос о тактике лечения больных, у которых, несмотря на поддерживающую терапию, в последующем наблюдается прогрессирование. По мнению Марии Игоревны, применение поддерживающей терапии авелумабом оставляет возможности для последующей терапии, причем оптимальным лечением для таких больных будет возвращение к препаратам платины, если после предыдущего курса ХТ прошло больше года, либо переключение на другой ИКТ.

по-моему, вполне достаточное количество. Исключение составляют только случаи продолжающейся реализации эффекта ХТ. В подобных ситуациях целесообразно довести количество циклов ХТ до шести, — убеждена Мария Игоревна. — Также эта работа продемонстрировала, что преимущество по ОВ при назначении поддерживающей терапии достигается максимума при полном ответе на ХТ, но в остальных случаях практически не зависит



от глубины достигнутого противоопухолевого эффекта — главное, чтобы опухоль на момент окончания химиотерапевтического лечения не прогрессировала, что позволило бы назначить поддерживающую терапию авелумабом. Эффективность поддерживающей терапии также не зависит от режима ХТ. Результаты терапии авелумабом оказались примерно сходными при назначении в качестве первой линии ХТ цисплатина в комбинации с гемцитабином или карбоплатина в сочетании с гемцитабином. Оптимальный контроль эффективности поддерживающей иммунотерапии авелумабом включает проводимую раз в 3 месяца четырехфазную КТ органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением».

Далее М.И. Волкова попросила присутствующих выбрать один из вариантов ответа на вопрос: «Какое количество циклов ХТ вы обычно проводите пациентам с УР?»:

1. Более 6 циклов.
2. 5–6 циклов.
3. 4 цикла.
4. 3 цикла.

Ответ 1 не выбрали никто; ответ 2 выбрали 61 %, ответ 3 — 32 %, 4 — 7 % врачей.

Кто же был прав? «Результаты исследования JAVELIN Bladder 100 показали, что преимущество ОВ при назначении поддерживающей терапии не нарастает при увеличении количества циклов с 4 до 6. Поэтому 4 цикла —

#### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«Основные рекомендации для улучшения исходов пациентов с УР» рассмотрел в своем докладе с таким же названием профессор Д.А. Носов, руководитель онкологического отделения ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой УД президента РФ». «Какое же место клинические рекомендации отводят сегодня авелумабу в терапии распространенного УР?» — спросил Дмитрий Александрович. Обратимся к последней версии (2.2022) рекомендаций NCCN (Национальная онкологическая сеть США) по уротелиальному раку. Пациентам без противопоказаний к назначению цисплатина рекомендуется ХТ на основе цисплатина (комбинацией гемцитабин плюс цисплатин или комбинация MVAC) и при отсутствии прогрессирования через 4–6 курсов ХТ назначается поддерживающая терапия авелумабом. Если цисплатин противопоказан, то предпочтителен следующий режим: гемцитабин плюс карбоплатин с последующей поддерживающей терапией авелумабом. «Итак, — подытожил докладчик, — согласно рекомендациям NCCN 2.2022 Бавенсидо® (авелумаб) рекомендуется к применению при местнораспространенном или метастатическом УР в качестве поддерживающей терапии пациентам без прогрессирования после 4–6 курсов ХТ на основе препаратов платины в первой линии». В обновленных рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) 2021 года по метастатическому УР есть ответ на вопрос: «Каковы же критерии непереносимости платины?»

Платиносодержащая ХТ противопоказана, если у пациента присутствует хотя бы один из следующих факторов:

- СКФ менее 30 мл/мин;
- показатель соматического статуса по шкале ECOG выше или равен 3;

- показатель ECOG составляет 2 при СКФ менее 60 мл/мин;
- есть сопутствующие заболевания с тяжестью выше второй степени.

Из-за противопоказаний к платиносодержащей ХТ ее не могут получать лишь 10–15 % больных с распространенным УР. Эффективность же такого лечения при распространенном УР относительно высока: у 65–75 % пациентов удается добиться контроля над заболеванием при проведении первой линии ХТ. Чтобы обосновать использование в качестве терапии первой линии платиносодержащих комбинаций, а не иммунотерапевтических препаратов в монорежиме в качестве их альтернативы, докладчик попросил обратить внимание на более высокую непосредственную эффективность ХТ. Так, в исследовании IMVIGOR-130 частота полных и частичных регрессий, достигаемая на фоне ХТ, составила 44 %, в то время как в группе атезолизумаба — всего 23 %. «Итак, в том случае, если нет абсолютных противопоказаний к использованию платиносодержащих комбинаций, необходимо их применять в качестве терапии первой линии. И во всех случаях, когда с помощью ХТ удастся добиться контроля над опухолевым процессом, необходимо перевести больного на поддерживающее лечение, — призвал коллег Д.А. Носов. — Тогда вы действительно не упустите момент, а ваши пациенты извлекут максимальную пользу из всех тех замечательных возможностей, которые мы получили благодаря иммуноонкологическим препаратам».

Роман Кириллов, к.м.н.

# БАВЕНСИО® авелумаб

## В ФОКУСЕ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) в режиме поддерживающей терапии у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой (УК) в первой линии<sup>1</sup>

\*НПТ - наилучшая поддерживающая терапия

#### Краткая инструкция БАВЕНСИО®

РХ ЛП-005886 с изменениями от 27.09.2021 г. МНН Авелумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав. 1 флакон содержит действующее вещество: авелумаб 200,0 мг, вспомогательные вещества: D-маннитол, левая уксусная кислота, полисорбат 20, натрия гидроксид, вода для инъекций. Показания к применению: Монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ). В комбинации с акитинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых. В качестве монотерапии для поддерживающей терапии первой линии взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (УК), заболевание которых не прогрессировало при индукционной химиотерапии первой линии на основе платины. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе. Детский возраст до 18 лет. Нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы:** Терапия должна назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата БАВЕНСИО® при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели. Применение препарата БАВЕНСИО® следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимых токсических эффектов. Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акитинибом - 800 мг препарата БАВЕНСИО® внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акитиниба внутривенно 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акитиниба - см. инструкцию по применению акитиниба. Премедикация. Перед первыми 4 инфузиями препарата БАВЕНСИО® пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача. Коррекция дозы. Повышение или снижение дозы препарата БАВЕНСИО® не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения. **Побочное действие.** НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований. Следующие побочные явления отмечались часто (≥1 % и <10 %) и очень часто (≥10 %). Нарушения со стороны кроветворной системы - очень часто анемия, часто лимфоцитопения, тромбоцитопения, нечасто лейкопения, нарушения со стороны иммунной системы - нечасто. Реакция гиперчувствительности, лекарственная реакция гиперчувствительности, редко анафилактическая реакция, реакция гиперчувствительности I типа. Нарушения со стороны эндокринной системы - часто гипотиреоз, гипертиреоз, нечасто надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный гипотиреоз, тиреодит, аутоиммунный тиреодит, редко. Острая недостаточность коры надпочечников, недостаточность функции гипофиза. Нарушения со стороны обмена веществ и питания - очень часто снижение аппетита, часто гипонатриемия, нечасто гипергликемия, редко сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа. Нарушения со стороны нервной системы - часто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, нечасто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, редко синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, часто гипертония, нечасто гипотензия, редко миксердит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения - очень часто кашель, одышка, часто пневмония, редко интерстициальная болезнь легких. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - очень часто тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, часто колит, кишечная непроходимость, редко панкреатит, аутоиммунный колит, энтероколит, аутоиммунный панкреатит, энтерит, проктит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей - нечасто аутоиммунный гепатит, редко острая печеночная недостаточность, печеночная недостаточность, гепатит, гепатотоксичность. Реакции со стороны кожи или подкожных тканей - часто сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, сухость кожи, нечасто экзема, дерматит, зудящая зудящая сыпь, псориаз, сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, редко мультиформная эритема, геморрагическая сыпь, витилиго, генерализованный зуд, эксфолиативный дерматит, лемфитид, псориазоподобный дерматит, медикаментозная сыпь, красный плоский лишай. Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани - очень часто боль в спине, артралгия, часто миалгия, нечасто миозит, ревматоидный артрит, редко артрит, полиартрит, олигоартрит. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей - нечасто Почечная недостаточность, нефрит, редко тубулоинтерстициальный нефрит. Общие расстройства и нарушения в месте введения - очень часто утомляемость, повышение температуры тела, периферические отеки, часто Астения, озноб, гриппоподобное заболевание, редко Синдром системной воспалительной реакции. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований - очень часто снижение массы тела, повышение уровней АСТ, АЛТ, часто Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амиллазы, липазы, концентрации креатинина крови, нечасто повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатининфосфокиназы, редко повышение активности трансаминаз, снижение свободного тироксина, повышение тиреостимулирующего гормона в крови. Травмы, инфекции и осложнения манипуляции - очень часто инфузионные реакции. Инфекции и инвазии нечасто пустулезная сыпь. **Особые указания.** Инфузионные реакции. У пациентов, получавших препарат БАВЕНСИО®, были зарегистрированы инфузионные реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышение температуры тела, озноб, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышки, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпи. При развитии инфузионных реакций 3-й и 4-й степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат БАВЕНСИО®. Иммуноопосредованные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения кортикостероидов и/или поддерживающей терапии. Ознакомиться с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бавенсидо®. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054 г. Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7(495) 937 33 04, Факс: +7(495) 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru (Variation № 3 29 07 2021 SmPC ver 20 June 2019, (CCDS 5.0)).



1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383:1218-30.

RU-AVEL-00079 22.10.2021

Служба Медицинской Информации:  
MedInfo.Russia@Pfizer.com  
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте:  
www.pfizermedinfo.ru

ООО «Мерк»  
115054, Москва, ул. Валуева, д. 35  
Тел.: +7 (495) 937-33-04, факс: +7 (495) 937-33-05  
www.merck.ru

ООО «Пфайзер Инновации»  
123112, Москва, Пресненская наб, д.10,  
Тел. + 7 (495) 287-50-00, факс + 7 (495) 287-53-00  
www.pfizer.ru



# Выбор адъювантной терапии гормоночувствительного рака молочной железы

Предлагаем вниманию читателей обзор доклада профессора Сергея Алексеевича Тюляндина, содержащий основные положения его выступления на VIII конференции имени М.Л. Гершановича «Как мы будем лечить завтра?», которая состоялась в рамках VIII онкологического форума «Белые ночи – 2022».

## Сергей Алексеевич ТЮЛЯНДИН

Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии, входящего в структуру НМИЦ, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), заслуженный деятель науки РФ



### ПРОБЛЕМА ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ

Популяция больных с гормоночувствительным раком молочной железы (РМЖ) потенциально восприимчива как к гормонотерапии (ГТ и ХТ), так и к химиотерапии (ГТ и ХТ). Чтобы понять, какую адъювантную терапию назначать таким женщинам, мы ориентируемся на клинические характеристики пациентки и морфологические характеристики опухоли. В частности, проверяем, не относится ли женщина к группе неблагоприятного прогноза, где добавление адъювантной ХТ к адъювантной ГТ (АХТ и АГТ) может заметно улучшить результат.

К сожалению, в нашей рутинной практике многое так и остается невидимым. Прогноз и течение заболевания зависят от биологических свойств опухоли, о которых стандартные обследования и тесты, используемые в клинике, дают недостаточное представление. Поэтому у больных с хорошим, казалось бы, прогнозом опухоль может иметь неблагоприятные биологические свойства и прогрессировать после оперативного лечения. В то же время существует большая когорта пациенток с опухолями, обладающими клиническими и морфологическими признаками плохого прогноза, но при этом новообразование имеет неагрессивное течение и может быть успешно пролечено с помощью одной лишь АГТ.

Обратимся к факторам риска прогрессирования опухоли у женщин с гормоночувствительным РМЖ:

- третья стадия РМЖ;
- неопределенный гистологический тип опухоли;
- определение по классификатору TNM: T 3/4, N2/N3;
- Ki-67 >30 %;
- уровень экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов — ER <10 % и/или PgR <20 %;
- оценка ложа остаточной опухоли (residual cancer burden, RCB) — III;
- геномные сигнатуры, в том числе Oncotype DX, — группа высокого риска.

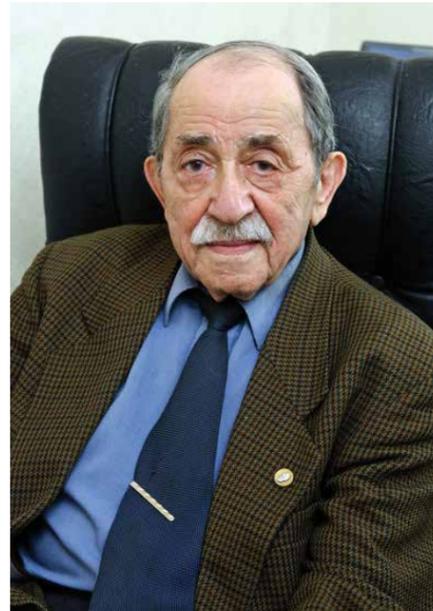
Биологические свойства опухоли точнее всего оценивает геномная сигнатура. Одна из задач такого анализа состоит в персонализации адъювантной терапии для пациенток с операбельным HR+/HER2- РМЖ. Наиболее популярная сегодня геномная сигнатура Oncotype DX позволяет проанализировать экспрессию 21 гена, в основном отвечающего за пролиферацию опухолевых клеток. По результатам этого теста рассчитывается риск развития рецидива РМЖ:

- < 0 — низкий риск;
- от 11 до 25 — промежуточный риск;
- >26 — высокий риск.

Данный показатель имеет прогностическое значение, подтвержденное рядом исследований.

Вопрос в том, насколько уверенно можно назначать тот или иной вид адъювантной терапии на основании этого теста? Ответом на него стало крупное многоцентровое исследование TAILORx (2018). В нем участвовали свыше 10 тыс. пациенток с HR+/HER2- РМЖ стадий T1–T2, N0. Всем участницам исследования определяли риск прогрессирования по Oncotype DX. По его результатам пациенток разделили на 4 группы. Больные с низким риском (1629 женщин) получали адъювантную эндокринную терапию (ЭТ), а с высоким — АХТ вместе с АГТ (1389). Пациенткам с промежуточным риском назначалась либо только АГТ (3399), либо АГТ вместе с АХТ (3312 больных).

Оказалось, что в группе промежуточного риска добавление химиотерапии не приводит к улучшению результатов. В течение 9 лет



Михаил Лазаревич Гершанович (1924–2013) — советский и российский онколог, д.м.н., профессор, руководитель отделения химиотерапии НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова, лауреат государственной премии России, заслуженный деятель науки РФ, автор более 600 печатных работ и 10 монографий по проблемам клинической онкологии

возрасту больными с тем же уровнем риска рецидивирования, получавшими только АГТ. Это значит, что таким пациенткам показано добавление химиотерапии к эндокринотерапии.

### ЭФФЕКТ ПЕРЕЛЕЧИВАНИЯ

В исследовании TAILORx включали женщин без метастазов (N0) в подмышечные лимфоузлы. Для них тест Oncotype DX оказался надежным прогностическим критерием при выборе адъювантной терапии. Но можно ли столь же эффективно использовать этот тест для назначения адъювантной терапии женщинам с метастатическим поражением лимфатических узлов (N1)? Этот вопрос прояснился в результате другого исследования — RxPonder. В нем участвовали 5015 женщин с операбельным HR+/HER2- РМЖ стадий T1–T2, N1 и с низким и промежуточным рисками рецидивирования по Oncotype DX (от 0 до 25). Согласно рандомизации химиотерапию с последующей эндокринотерапией получали 2509 пациенток, а 2506 — только АГТ. Безрецидивная ОВ считалась первичной конечной точкой этого исследования, а вторичной — ОВ, как в исследовании TAILORx.

И, как и в исследовании TAILORx, несмотря на наличие поражения лимфатических узлов, у женщин в постменопаузе никакого выигрыша от добавления химиотерапии к гормонотерапии не обнаружилось. А значит, они в такой комбинации не нуждаются. Зато у больных в пременопаузе в результате добавления ХТ к ЭТ относительный риск прогрессирования снизился на 46 %.

Если же говорить об общей 5-летней выживаемости, то для больных в постменопаузе она не изменилась после добавления химиотерапии, а для женщин в пременопаузе выросла, но лишь на 1,3 %.

На основании этих двух исследований был сформулирован совет онкологам (уже вошедший в клинические рекомендации NCCN 2022, а скоро он появится и в рекомендациях по раннему РМЖ ESMO 2022), как выбрать различные варианты адъювантной терапии для больных с ER+/HER2- РМЖ стадий T1–T2, N0–1 в зависимости от различных показателей риска рецидивирования по тесту Oncotype DX (рис. 1).

Женщинам в постменопаузе с указанной разновидностью РМЖ независимо от N1 или N0 при низком (0–10) или промежуточном (11–25) риске рецидивирования назначают АГТ, а при высоком риске (>26) к ней добавляют АХТ. Женщинам в пременопаузе при риске от 0 до 15 и N1 необходимы гормонотерапия и овариальная супрессия, а при риске от 16 до 26 — ГТ, овариальная супрессия (ОС) и ХТ (рис. 1). У пациенток в пременопаузе без метастазов (N0) и при низком риске развития рецидива от 0 до 20 нужно применять ГТ. При риске от 21 до 25 — ГТ и овариальную супрессию, а при риске свыше 26 — адъювантную ГТ, овариальную супрессию и ЭТ. При высоком клиническом

РИС. 1. АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ER+ /HER2- РМЖ СТАДИЙ T1–T2, N0–1



**Низкий риск MINDACT**  
 T ≤ 1 см Gr. 3  
 T ≤ 2 см Gr. 2  
 T ≤ 3 см Gr. 1

▲ Выигрыш в 9-летней выживаемости при добавлении ХТ

в обеих подгруппах данной группы наблюдались примерно одинаковые уровни выживаемости без прогрессирования (ВБП): 83 % — в подгруппе АГТ и 84 % — в подгруппе АХТ + АГТ. Показатели выживаемости без локального рецидива (92 % против 93 %) и без отдаленных метастазов (94 % против 95 %) также не различались. Таким образом, у женщин с промежуточным риском, определенным при помощи теста Oncotype DX, добавление химиотерапии не приводило к улучшению результатов лечения, а значит, им достаточно проводить только адъювантную эндокринотерапию.

К сожалению, у больных с наивысшим риском развития рецидива, несмотря на то что все они получали дополнительную к эндокринотерапии адъювантную химиотерапию, показатель общей выживаемости (ОВ) все равно оказался значительно хуже, чем в трех остальных группах, внутри которых суще-

ственных различий ОВ не было. Авторы исследования пришли к выводу, что для большинства женщин с HR+/HER2- операбельным РМЖ одной только гормонотерапии достаточно, чтобы контролировать болезнь. Добавлять же АХТ нужно только больным с высоким риском рецидивирования.

Однако при дополнительном анализе все же удалось выделить когорту больных с промежуточным риском рецидива, которым АХТ, видимо, все-таки нужна. Это женщины моложе 50 лет с риском развития рецидива по результатам теста Oncotype DX от 16 до 25 единиц. Хотя они еще находятся в группе промежуточного риска, но уже очень близки к риску высокому. И вот для таких женщин в пременопаузе исследование TAILORx показало существенный выигрыш от добавления химиотерапии к АГТ. На фоне комплексного лечения показатель 9-летней ВБП повысился на 6,5 % по сравнению с аналогичными по

риске только гормонотерапию назначают больным при вероятности рецидивирования от 0 до 15, а при риске от 16 до 20 — гормонотерапию и овариальную супрессию. При риске рецидивирования свыше 21 к эндокринотерапии добавляют химиопрепараты.

В результате все более широкого следования онкологами данным рекомендациям в развитых странах назначение АХТ больным с T1–2, N0–1 РМЖ сократилось как минимум в 2 раза. Это большой экономический выигрыш! И еще больший выигрыш для женщин, которые теперь избавлены от непосредственной токсичности ХТ и ее отдаленных последствий (миелодисплазия, прогрессирование кардиологических заболеваний, серьезные психологические и сексуальные проблемы).

Чарльз Шапиро (Charles L. Shapiro), профессор Института онкологии (Нью-Йорк, США), известный специалист по РМЖ, в комментарии порталу Medscape Medical News отметил, что результаты исследований TAILORx и RxPonder способны совершить революционный переворот в существующей клинической практике. Около половины всех случаев РМЖ вполне соответствуют популяции исследования: это пациентки с гормонозависимым HER2-негативным раком N0. У трети таких больных РМЖ неизбежно прогрессирует в течение 10 лет после лечения. АХТ призвана сократить риск рецидивирования, но, по словам профессора Ч. Шапиро, абсолютный выигрыш составляет всего 3–5%. «Это означает, что многих женщин мы перелечиваем. Гормональной терапии в их случае будет достаточно», — поясняет он.

#### А НАМ-ТО ЧТО ДЕЛАТЬ?

Поставив такой вопрос, С.А. Тюляндин пояснил, что в России недоступен не только тест Oncotype DX, но и другие, используемые для определения риска развития рецидива (MammaPrint®, EndoPredict® и PAM50®). И нет никакой надежды, что ситуация изменится в ближайшем будущем. А значит, российские онкологи не могут применять описанный выше инновационный способ выбора адъювантной терапии. Тогда как же им определить популяцию больных, которым показана только АГТ?

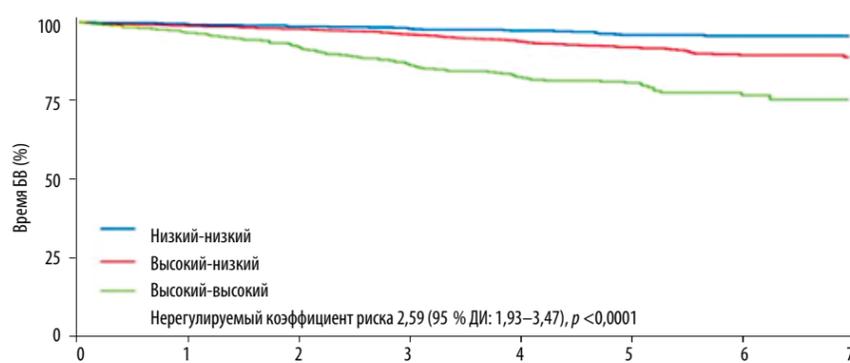
Ответом на этот вопрос стало исследование POETIC, предпринятое британскими учеными в 2020 году. С помощью теста Ki-67 по показателю безрецидивной выживаемости оценивалось влияние на динамику пролиферативной активности опухоли короткого (2–3 недели) предоперационного курса с использованием ингибиторов ароматазы у 2363 женщин старше 50 лет в постменопаузе с наличием рецепторов стероидных гормонов и ER+/HER2- РМЖ.

Эта работа показала, что использование теста Ki-67 после гормональной биологической пробы позволяет заметно надежнее оценить прогноз пациентки по сравнению с результатами первичной биопсии. Определяя величину Ki67 дважды: в биоптате при постановке диагноза и в операционном материале после короткого курса гормонотерапии, — исследователи разделили больных на три группы риска:

- низкий-низкий (величина Ki67 в биопсийном и послеоперационном материале <10%),
- высокий-низкий (Ki67 был >10% в биопсийном материале и стал <10% в послеоперационном анализе),
- высокий-высокий (значение Ki67 не опустилось ниже 10%).

При сроке наблюдения более 5 лет риск рецидива в этих группах составил 4,3%, 8,4% и 21,5% соответственно. Об этом свидетельствуют кривые безрецидивной выживаемости (рис. 2).

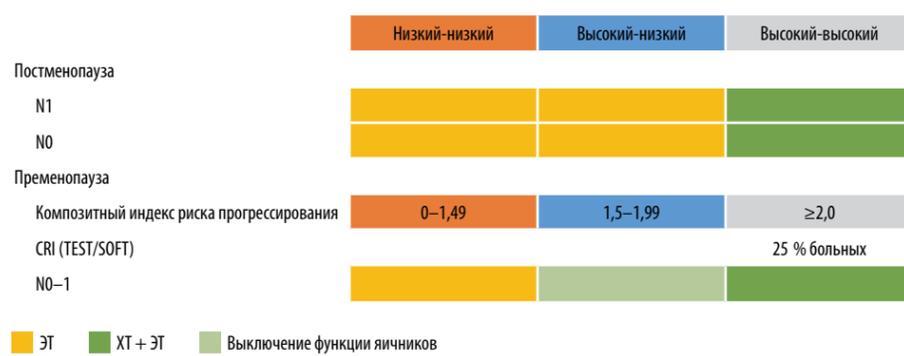
РИС. 2. БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИНАМИКИ Ki-67



Итак, исследование POETIC определило популяцию женщин в постменопаузе с низкими значениями Ki67 в послеоперационном материале (низкий-низкий, высокий-низкий), которые имеют и низкий шанс прогрессирования при проведении АГТ. Примечательно, что у 73% больных с изначально высоким Ki67 было зарегистрировано снижение, то есть фактически нормализация этого показателя <10% после курса гормонотерапии (группа «высокий-низкий»).

В то же время пациентки с высоким Ki-67 после курса ГТ (примерно 20% участниц исследования) имеют высокую вероятность прогрессирования и нуждаются в комбинированной адъювантной терапии (гормональной и химиотерапии, а при необходимости и таргетных средствах). Такая группа неблагоприятного прогноза составляла те же 20–25%, что и по результатам теста Oncotype DX. Итак, в отсутствие генетических тестов короткий предоперационный курс гормонотерапии вместе с определением в динамике маркера Ki67 может стать ориентиром в выборе адъювантной терапии у пациенток в постменопаузе, значительно сократив назначение токсичной АХТ.

РИС. 3. ВЫБОР АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ОПРЕДЕЛЕННОГО С ПОМОЩЬЮ КАЛЬКУЛЯТОРА КОМПЗИТНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ (КР)



#### КАЛЬКУЛЯТОР В ПОМОЩЬ

Но как же быть с большими в пременопаузе с операбельным ER+/HER2- РМЖ? Результаты исследований TEST и SOFT, проведенных с 2003 по 2011 год при участии 2672 и 3066 пациенток соответственно, позволяют выбрать оптимальные варианты адъювантной терапии именно для них. Цель обеих работ состояла в том, чтобы по показателям выживаемости без отдаленных метастазов (ВБМ) и ОВ сравнить эффективность разных вариантов АГТ для женщин пременопаузального возраста. Лечение здесь проводилось с использованием овариальной супрессии и до-

бавления к ней либо эксместана, стероидного ингибитора ароматазы III поколения, либо (для другой группы пациенток) тамоксифена, нестероидного антиэстрогенного препарата, блокатора рецепторов эстрогенов.

- размер первичной опухоли (≤2 см, >2 см);
- экспрессию рецепторов эстрогенов (<50%, ≥50%);
- экспрессию рецепторов прогестерона (<20%, 20–49%, ≥50%);
- степень анаплазии (G1, G2, G3);
- экспрессию Ki-67 (<14%, 14–19%, 20–25%, ≥26%).

Исходя из значений отдельных рисков, определенных для каждого из указанных параметров (согласно модели пропорциональных рисков Кокса), с помощью созданного авторами исследования калькулятора рассчитывали индивидуальный композитный индекс риска прогрессирования (CRI), или, проще говоря, композитный риск (КР). Такой подсчет проводился для каждой пациентки.

По итогам анализа авторы пришли к заключению, что степень различий между изученными режимами гормонотерапии в значительной степени зависела от показателя КР. У больных с высоким риском применение эксместана на фоне овариальной супрессии (по сравнению с тамоксифеном вместе с ОС) увеличивало 8-летнюю выживаемость без отдаленных рецидивов на 10–15%. У пациенток промежуточного риска такое различие в пользу эксместана и ОС составило лишь 4–5%. У женщин с низким риском рецидива различий практически не было. Причем 8-летняя выживаемость без отдаленных рецидивов превысила 97% для всех участниц, независимо от приема эксместана или тамоксифена.

Калькулятор, использовавшийся в исследованиях TEST и SOFT, сейчас размещен на интернет-портале Российского общества клинической онкологии gosoncoweb.ru. Там же находится и инструкция по его использованию для определения композитного риска прогрессирования опухоли у пациенток в пременопаузе с операбельным ER+/HER2-РМЖ. Определив такой риск, можно выбрать адъювантную терапию с максимальной эффективностью (рис. 3).

Если калькулятор показал значение КР от 0 до 1,49, то риск прогрессирования низкий и нужна лишь адъювантная гормонотерапия. При промежуточном риске (от 1,5 до 1,99) показано выключение функции яичников в дополнение к гормональному препарату. Превышение КР уровня 2,0 указывает на высокий риск и требует комбинированной АХТ и АГТ, но без овариальной супрессии.

Исследования TAILORx, RxPONDER, POETIC, TEST/SOFT позволили стратифицировать больных с ER+/HER2- РМЖ стадий T1–2, N0–1 в зависимости от риска прогрессирования и выбрать для каждой группы риска оптимальную адъювантную терапию из всех имеющихся вариантов (гормонотерапия, гормонотерапия и овариальная супрессия, химиотерапия и эндокринотерапия).

В отечественной клинической практике, где недоступен геномный тест Oncotype DX, стоит использовать суррогатные модели (калькуляторы), разработанные при проведении исследований POETIC и TEST/SOFT. С помощью подобных калькуляторов онколог сможет дополнить стандартно оцениваемые факторы прогноза и сумеет максимально объективно назначить рациональную АТ каждой пациентке. А это неминуемо сократит, причем без потери в эффективности лечения, применение химиопрепаратов.

Александр Рылов, к.м.н.

# Все ли правильно в маршрутизации онкологических больных? Три стороны одной медали

Ответить на этот вопрос и прокомментировать приведенную ниже историю пациентки, безуспешно пытавшейся получить направление, чтобы забрать собственные «стекла» в муниципальной клинике и затем проконсультироваться с ними в федеральном онкологическом центре, а также добиться направления на дообследование и лечение в нем, мы попросили Николая Викторовича Кислова — заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ «Областная клиническая онкологическая больница» Ярославской области, главного внештатного онколога областного департамента здравоохранения и фармации.

## Реальная история

— В нашей семье, — рассказывает выпускающий редактор нашей газеты, детский невролог Ирина Владимировна Ковалёва, — пятеро врачей (шестой, студент-медик, на подходе), двое из которых детские онкологи (один главврач и профессор, другой — заслуженный врач России). Но масштаб проблем с маршрутизацией пациентов в онкологии для взрослых никто из нас не представлял, пока это не коснулось близкой родственницы — мамы сестры, моей тети, 69 лет. В анамнезе у нее папиллярный рак щитовидной железы третьей стадии (радикальная операция в 1986 году), семейный анамнез отягощен по раку желудка, от которого умерли дядя и бабушка пациентки по линии отца. У тети инвалидность в связи с постоперационным гипотиреозом, для нее является принципиальным моментом возможность обследоваться и лечиться в рамках системы ОМС, а не на коммерческой основе. Ежегодно посещает районного онколога.

При очередном визите в начале августа текущего года, несмотря на отсутствие жалоб, онколог, учитывая возраст больной и язвенную болезнь желудка в анамнезе, проявил настороженность и направил пациентку на эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и колоноскопию в одно из клинико-диагностических учреждений Департамента здравоохранения Москвы. Там обнаружили опухоль неуточненной природы в желудке (по результатам биопсии впоследствии выяснилось, что она доброкачественная) и заподозрили по внешнему виду слизистой наличие рака прямой кишки. А именно — предположительно аденокарциноидный полип в нижнеампулярном отделе прямой кишки, примерно в 4,5 см от ануса, размером 2,0 на 1,0 см и протяженностью 1,4 см, на широком основании, без признаков инвазивного роста. Взяли материал на биопсию. Через две недели пришло заключение патоморфолога с подтверждением диагноза — умеренно дифференцированная аденокарцинома прямой кишки, первая стадия.

Получив результаты колоноскопии (еще до установления гистологического диагноза), во время второго визита пациентки онколог приложил все усилия, чтобы ускорить ее обследование. В частности, побыстрее записать на компьютерную томографию органов брюшной полости и легких (КТ). Поскольку «окошка» в записи на КТ в ближайшие недели не было, врач попросила помощи у заведующей отделением, сообщив ей по телефону, что у нее на приеме больная раком прямой кишки, которая ее не может ждать, и ее необходимо обследовать вне очереди. Таким образом (услышав телефонный разговор) пациентка и узнала о своем диагнозе.

Благодаря активной позиции районного онколога родственница была обследована в кратчайшие сроки. Но при третьем визите процесс маршрутизации стал затягиваться. Районный онколог, которая вела пациентку, заболела. Врач на замену, не вникая в детали, отпустил пациентку по ее просьбе в заранее запланированную поездку на море на 2 недели, хотя мы всей семьей убеждали тетю, что отдых на юге нужно отменить и как можно раньше приступить к лечению. Опасались, что опухоль будет прогрессировать или, что еще хуже, начнет метастазировать. К тому же в легких пациентки обнаружился мелкий узелковый затемнения, квалифицированные выполнявшим КТ врачом как признаки фиброза, но мы с мамой, с учетом основного диагноза тети (и будучи неврологами, а не онкологами), подозревали, что это могли быть и метастазы (к счастью, это предположение не подтвердилось).

По возвращении с отдыха тетя снова попала на прием не к своему онкологу. Ей было предложено подождать результатов консилиума: решался вопрос, как ее лечить (проводить химио- или лучевую терапию либо сразу операцию) и где это делать. Консилиум то назначали, то отменяли, так в ожидании заключения врачей прошло еще две с половиной недели. В итоге в районном онкодиспансере было решено направить больную на операцию в тот же муниципальный многопрофильный лечебно-диагностический центр, где она проходила обследование. Однако к тому времени нам уже удалось по своим каналам проконсультировать нашу родственницу в специализированном федеральном научно-исследовательском учреждении 4-го уровня.

Онкологи этого учреждения попросили привезти «стекла» и блоки с результатами гистологического исследования, а также назначили дополнительное обследование, учитывая отягощенный соматический и онкологический анамнез (онкомаркеры, ангиографию брахиоцефальных артерий, холтеровский мониторинг, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и прочее). Однако, чтобы пройти такие обследования в рамках ОМС, забрать морфологический материал и госпитализировать больную в данный федеральный онкологический центр, нужны были направления из онкологического диспансера и/или из районной поликлиники.

И вот тут возникла проблема! Давать подобные направления в поликлинике и районном онкодиспансере категорически отказались (даже для того, чтобы забрать стекла). Сослались на приказ МЗ РФ № 1363Н от 23.12.2020, который якобы не позволяет направлять муниципального пациента в федеральный центр. (Замечу в скобках, что в середине 1980-х в этот же самый центр прямо с улицы, самотеком, пришла моя мама, обнаружив у себя в молочной железе объемное образование. Ее приняли безо всяких направлений, обследовали, госпитализировали и удалили опухоль, потому что 35 лет назад приказа, запрещающего пациентам обращаться в подобные центры, еще не существовало, но в то же время избыточного наплыва больных, многочасовых очередей на прием к врачу при такой свободе обращаемости в федеральный центр не наблюдалось.)

При этом, чтобы только попытаться взять направление (и узнать о том, что это, оказывается, невозможно в соответствии с данным приказом), нужно записаться к терапевту в поликлинике или к районному онкологу, а запись на ближайшие даты отсутствует — приходится ждать как минимум 2 недели. Все это затянуло процесс почти на три месяца, что в условиях неудаленной опухоли как минимум привело к сильному стрессу у пациентки и родственников, а как максимум — могло значимо ухудшить онкологический прогноз за счет ее прогрессирования (чего, к счастью, не случилось). По понятным причинам стрессом были не только отказы в направлениях, но и многочасовое ожидание в очередях в онкологическом диспансере.

В одной из таких очередей к онкологу рядом с нашей родственницей, привалившись к стене, томился крупный мужчина средних лет. Народу было много, а сидячих мест хватало далеко не всем, хотя онкологические пациенты в силу астении стоят на ногах часами, как мы знаем, вряд ли способны. Внезапно этот человек заговорил: «Что я здесь делаю? Сын и брат записались добровольцами на фронт. А меня завернула медкомиссия в военкомате. Обнаружили злокачественную опухоль и послали в онкологический диспансер по месту жительства. Записался.

Пришел. Жду уже 5 часов. Лучше на войне погибнуть, чем вот так стены подпирает. Больше я сюда ни ногой!» Эта история даже в пересказе очевидца в лице тети произвела на нас сильное впечатление. Возник закономерный вопрос: если такое произошло в Москве, а что же тогда в провинции?

Но вернемся к маршрутизации родственницы. Пока длилось ожидание решения консилиума в районном онкодиспансере, мы задействовали связи еще более высокого уровня, чем это было при первой консультации в федеральном центре, в результате чего ее обследовали и прооперировали здесь по квоте безо всякого направления. Трансанальная эндоскопическая микрохирургическая резекция прямой кишки прошла успешно, биологический материал отправлен на биопсию. Диагноз при выписке: умеренно дифференцированная аденокарцинома прямой кишки, 1-я стадия. Пациентке рекомендовано обследование через 3 месяца, а также решение вопроса об удалении опухоли желудка.

И, увы, история с «волшебным звонком» не единична и уж точно не является проблемой только текущего момента. Несколько лет назад у дочери моей знакомой, 43 лет, обнаружилась крайне злокачественная и быстро прогрессирующая опухоль молочной железы с крайне плохим прогнозом. Она увеличивалась в размерах буквально изо дня в день, поразив региональные лимфатические узлы. Точно так же, по звонку, но уже из администрации одного из первых лиц государства, пациентка в кратчайшие сроки прошла все необходимые этапы лечения и сейчас живет, работает, продолжает растить двоих детей. Но при этом другие женщины без подобных связей ждали очереди на прием к врачу, «окошка» в записи на обследование, решения консилиума, места на госпитализацию и в итоге теряли драгоценное время. Возьмусь предположить, что и дорогостоящих современных химиотерапевтических или иммуноонкологических препаратов хватало не на всех, хотя московские больные как 3 года назад, так и сейчас обеспечены ими намного лучше, чем пациенты в регионах.

Итак, тете повезло — она смогла получить лечение в той клинике, в которой хотела и которой доверяли ее родственники, а ожидание в течение нескольких месяцев не привело к прогрессированию болезни. Но если отстраниться от конкретной истории, в которой все закончилось хорошо, то я вижу тут огромную несправедливость. Чиновниками от медицины принят очень жесткий закон о маршрутизации, который «пригвоздил» пациентов к своим онкологическим поликлиникам и стационарам по месту жительства, но избранные больные при поддержке в медицинской среде, как у нас, или «сверху», что наверняка происходит гораздо чаще, могут обойти любые правила и получить максимально быстрое и качественное лечение (или лечение «по желанию»).

Чиновники опасаются, что тысячи больных из регионов хлынут в федеральные онкологические центры и заблокируют их работу. Но мне кажется, что такого не было до принятия закона, не случилось бы и после. Не у каждого онкологического пациента есть желание, силы и возможность совершить такую поездку, к тому же многим больным достаточно того объема обследования и лечения, который проводится на местах. В то же время у пациента с жизнеугрожающим диагнозом должно быть право выбора, где и у кого лечиться, ведь второго шанса пойти по этой дороге у него не будет.

### Николай Викторович КИСЛОВ

Заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Областная клиническая онкологическая больница» Ярославской области, главный внештатный онколог областного департамента здравоохранения и фармации



— Николай Викторович, с учетом описанной выше ситуации хотелось бы поговорить о проблемах маршрутизации онкологических больных, трактовке приказа МЗ РФ № 1363н от 23.12.2020 и нормативах оказания онкологической помощи.

— Прежде чем комментировать данную ситуацию, я бы разбил ее на составляющие. Первое: пациент вне зависимости от рекомендаций районного онкологического диспансера пожелал узнать «второе мнение» в одном из НМИЦ. Давайте начнем с известного многим онкологическим пациентам из провинции и воспринимаемого ими весьма критично приказа Минздрава РФ № 1363н. Он регламентирует порядок направления пациентов в федеральные онкоцентры за счет средств ОМС. Представьте, что каждый пациент захочет обследоваться и лечиться в НМИЦ и выдача направлений не будет никак регламентирована. Как будут тогда работать региональные диспансеры и НМИЦ? Подавляющему большинству онкологических больных диагностика и лечение в федеральных центрах не нужны, потому что им вполне могут помочь и силами региональных онкологических служб. С уверенностью могу говорить о северо-западе России, нашей Ярославской области и соседних Вологодской, Костромской, Ивановской. Убежден: здесь могут оказать качественную помощь. Неправда, что современное оборудование для диагностики и лечения, а также опытные, знающие онкологи есть только в столице, а в регионах все очень плохо.

Если говорить о комплексном лечении онкологических пациентов в нашей области, то, когда специалисты ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России как курирующей организации бывают у нас, они достаточно высоко оценивают качество нашей работы. С 2019 года в рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в ОКОБ переоснастили весь парк оборудования для лучевой терапии, отказавшись от устаревших кобальтовых аппаратов. Сейчас у нас только самые современные линейные ускорители и диагностическое оборудование.

— Значит, приказ МЗ РФ № 1363н не становится для онкобольных преградой к лучшему лечению?

— Вот именно. Я считаю, что это правильный нормативный акт, адекватный той ситуации с оказанием медпомощи онкологическим больным, которая сегодня имеет место в России. Благодаря ему федеральные центры могут лечить за счет средств ОМС именно тех больных из регионов, которые нуждаются в этом. С другой стороны, приказ выступает в роли спасительной «дамбы», которая защищает федеральные ЛПУ от потока пациентов, которых вполне могут лечить и в регионах. Обрушью этот поток на федеральные центры, он парализовал бы их работу и лишил бы возможности лечиться тех, кому действительно нужна самая сложная помощь. Я и мои коллеги по ОКОБ направляем наших пациентов в федеральные центры (решение здесь всегда принимает консилиум) в соответствии с пунктом 7 этого приказа, который описывает показания для направления больного в онкологические ЛПУ 4-го уровня. Считаю, что решение о направлении пациента в федеральные центры за счет средств ОМС должно приниматься врачами, а не быть основано на желании пациентов и их родственников.



Приведу несколько примеров относительно нашей ярославской ОКОБ — головного регионального учреждения третьего уровня по оказанию онкологической помощи. Мы выполняем все виды диагностики опухолей, есть только два исключения: у нас нет лабораторий для радионуклидной и молекулярно-генетической диагностики. Но такие анализы выполняем с помощью федеральных онкоцентров. Если отправляем туда материал, скажем, для молекулярно-генетического анализа, результаты приходят примерно через 3 недели. Хотелось бы быстрее, так как, например, больному с опухолью легкого, которому необходимо такое обследование, вынуждены начинать химиотерапию, а затем по результатам молекулярно-генетического анализа переводим его на таргетную терапию (при ее наличии).

— А правильно ли отказали родственнице нашего коллеги в выдаче «стекла»?

— Это вторая часть ситуации из данного примера. ЛПУ не имеет права отказать пациенту в выдаче гистологических препаратов. По письменному заявлению больного он должен их получить, так как по закону это его собственность. Напротив, медицинские документы — собственность лечебного учреждения. Но пациент имеет право попросить сделать копии этих документов или выписки, и ему не должны в этом отказывать.

— Женщине не удалось получить направление не только на лечение, но и на консультацию в федеральный центр. Возникли трудности даже с получением второго мнения.

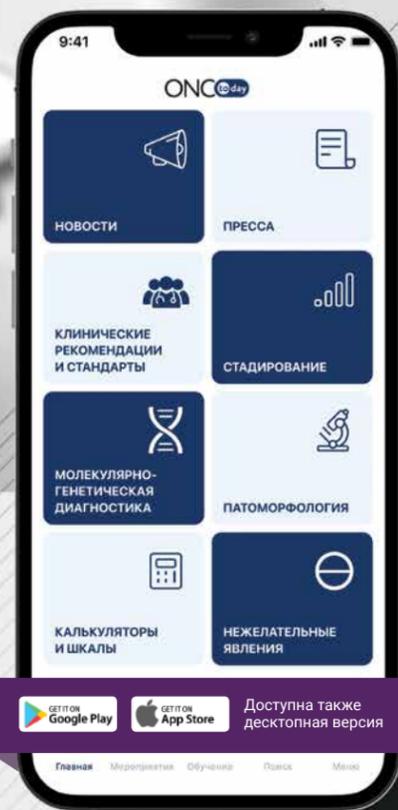
Окончание на с. 10 ►

Справочно-прикладное цифровое решение в сфере онкологии, современный инструмент в ежедневной работе врача. Доступная помощь в принятии правильных врачебных решений, алгоритм их формирования и оформления

## МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONC today

### Что включает ONCOTODAY?

- протоколы ведения пациентов;
- схемы лекарственной терапии;
- калькуляторы и шкалы;
- сопроводительная терапия;
- нежелательные явления;
- морфологическая и молекулярная диагностика;
- оценка ответа на лечение;
- правовые вопросы и комментарии;
- статистика и аналитика



Доступна также десктопная версия

Реклама



## «ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки противораковых организаций

в партнерстве с юридической компанией «Факультет медицинского права»

### Габай Полина Георгиевна

к.ю.н., адвокат, учредитель юридической компании «Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов



«Час онкологии с Полиной Габай» — регулярный цикл видеозаписей, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают насущные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

### ВРЕМЯ ЭФИРОВ:

каждую вторую среду месяца 18.00–19.00 по московскому времени

Youtube-канал «Вместе против рака»



Реклама

## Все ли правильно в маршрутизации онкологических больных? Три стороны одной медали

◀ Окончание, начало на с. 8

— Я бы не стал придавать большого значения наличию второго, третьего и дальнейших мнений. Большее значение имеет то, где пациент будет проходить лечение. По законодательству всю ответственность за терапию пациента несет лечащий врач. Консультант эту ответственность никак не разделяет. Поэтому лечащий врач может принимать мнение консультанта, а может игнорировать, независимо от званий и регалий последнего. Есть клинические рекомендации, в соответствии с которыми решается подавляющее большинство клинических случаев в региональных онкологических учреждениях.

**— А что скажете о пациенте, у которого при медосмотре в военкомате заподозрили злокачественную опухоль и который ждал 5 часов в очереди в онкологическом диспансере?**

— Это третья часть данной ситуации. Пациент, впервые сталкиваясь с онкологическим диагнозом, испытывает определенный уровень тревоги, который не позволяет адекватно оценить все аспекты. Пять часов ожидания приема — это, с одной стороны, много, а с другой, онкологический диспансер — учреждение, где оказывается плановая помощь, и приемы специалистов расписаны. Пациенту, как я понимаю, никто не отказал в приеме в тот же день?! (Нет, пациент пришел на прием по записи, а не в тот же день из военкомата, как и все другие больные, ожидавшие своей очереди по записи примерно такое же время. — Прим. ред.) Сравнить «5 часов ожидания приема» и несколько месяцев дальнейшего комплексного лечения с возможностью полного выздоровления или значительного продления жизни я бы не стал.

**— Регламентирован ли нашим медицинским законодательством максимальный срок от постановки диагноза ЗНО до начала лечения?**

— Да, этот момент регламентирован приказом Минздрава РФ от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях», который согласуется в этом с программой государственных гарантий. Согласно этому документу, оказание такой помощи должно начинаться в первые 7 дней с момента верификации диагноза. Учитывая сегодняшнее состояние онкологической службы, соблюдение этого

срока для всех пациентов в настоящее время невозможно, а в некоторых ситуациях просто не нужно. По-моему, это чрезмерное регулирование работы врача. Оно лишает онколога права дифференцированно подходить к своему пациенту. Например, больной с базальноклеточным раком кожи может безопасно подождать начала лечения хоть 3 месяца, и это никак не отразится на исходе терапии. Напротив, пациент с четвертой стадией колоректального рака, который находится на грани курабельности, должен начать лечиться не то что в ближайшую неделю, а прямо сегодня. Приказ 116н уравнивает этих больных, что, по-моему, совершенно неправильно.



**Онкологические диспансеры получают пациентов из первичного звена, где имеется кадровый дефицит онкологов, врачей общей практики и специалистов, а также дефицит диагностического оборудования.**

Есть и такая бессмысленная норма в регламенте ОМС, которая бьет больно, но на этот раз не по врачу, а по пациенту. Например, ему необходимы две консультации: у онкогинеколога или маммолога, а также химиотерапевта, — и такая ситуация случается часто. Но, согласно правилам ОМС, онкодиспансеру нельзя оплатить из средств этого фонда сразу две такие консультации в один и тот же день. Можно только одну. Мы вы-

нуждены экономить получаемое финансирование, и для такого человека разбиваем визиты к докторам на два разных дня или, принимая пациента из дальнего региона в один день, терпим убытки. Для москвича это было бы неприятно, но все же посильно. Есть метро, есть такси, если пациент ослаблен. Но представьте, что речь идет о жителе городка Пошехонье, самого северного райцентра нашей области. А оттуда до Ярославля добираться целый день! Думаю, комментарии излишни...

**— В чем еще проигрывают в качестве получаемой медицинской помощи региональные онкобольные по сравнению с теми же москвичами?**

Заложниками этого несоответствия являются и врачи, и пациенты.

С одной стороны, мы обязаны лечить наших больных как можно лучше. С другой, при превышении согласованных объемов или стоимости оказанной помощи страховая медицинская организация нам не возместит ни копейки из таких сверхлимитных объемов. Как я однажды уже рассказывал в интервью вашей газете, по моим подсчетам, для лечения согласно клиническим рекомендациям только пациенток с метастатическим HER2+ раком молочной железы в нашей области необходима половина финансового плана дневного стационара учреждения. В результате нам приходится буквально «размазывать» тонким слоем по всем случаям лечения онкологических больных те крайне недостаточные возможности, что мы имеем.

Льготное лекарственное обеспечение онкологических пациентов лишь частично спасает это бедственное положение и зависит от региона. Насколько мне известно, в Москве оно значительно лучше, чем в остальных регионах. Приходится констатировать, что онкологические больные в Ярославской области недостаточно обеспечены современными таргетными и иммуноонкологическими препаратами. Тут же можно заметить, что федеральные центры с большой неохотой берут пациентов из регионов для проведения дорогостоящей лекарственной терапии. Чаще мы получаем только рекомендации о необходимости такой терапии тому или иному больному, которые не можем выполнить по экономическим причинам.

**— О каких еще проблемах организации онкологической помощи вы бы упомянули?**

— Я бы отметил проблемы раннего выявления опухолей в первичном звене. Онкологические диспансеры получают пациентов из первичного звена, где имеется кадровый дефицит онкологов, врачей общей практики и специалистов, а также дефицит диагностического оборудования. От этого страдает качество работы с пациентами, у которых есть подозрение на онкологическое заболевание, и находящимися на диспансерном учете. Программа переоснащения первичного звена и организация центров амбулаторной онкологической помощи, на мой взгляд, пока никаких результатов не дают.

## АБВ ПРЕСС НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО — СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

ГАЗЕТЫ

ЖУРНАЛЫ

Урология сегодня

Онкология Сегодня

ОНКОУРОЛОГИЯ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Российский Биотерапевтический Журнал

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Акушерство и гинекология

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

САРКОМЫ

Тазовая хирургия и онкология

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

MD-ONCO

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Реклама

iOS

# Акинзео®

нетупитант/палонсетрон

**ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ**  
**ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ**  
**ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,**  
**ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,**  
**ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**  
**В ОДНОЙ КАПСУЛЕ<sup>1,2,\*</sup>**



Комбинация палонсетрона – мощного антагониста 5-HT<sub>3</sub> рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK<sub>1</sub> рецепторов<sup>1,3,4,6</sup>

Полный ответ\*\* на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%\*\*\* пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином<sup>5</sup>

\* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии

\*\* Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)<sup>5</sup>

\*\*\* Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%<sup>5</sup>

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палонсетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палонсетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палонсетрон» и 20 мг в группе палонсетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1<sup>5</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® от 17.08.2020. 2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084. 3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33. 4. Price K.L, et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646. 5. Hesketh P.J, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346. 6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference

**Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер:** ЛП-005845. **Торговое наименование:** Акинзео®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** Нетупитант + палонсетрон. **Лекарственная форма:** Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT<sub>3</sub>) антагонист. Код АТХ: A04AA055. **Показания к применению:** Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. **С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания: Планирование беременности. Женщины, планирующие беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палонсетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50%. **Пациенты пожилого возраста.** Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. **Дети.** Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. **Пациенты с нарушением функции почек.** Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты:** Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активно-контролируемых исследованиях у 1169 онкобольных, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. **Инфекции и инвазии.** Редко: цистит. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.** Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания.** Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокалиемия. **Нарушения психики.** Нечасто: бессонница; редко: острый психоз, смена настроения, нарушение сна. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. **Нарушения со стороны органов чувств.** Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Нечасто: атриовентрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кроветворения. Нечасто: гипертонзия; редко: гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы.** Нечасто: икота. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: алопеция, крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Редко: боль в спине. **Общие нарушения.** Часто: усталость; нечасто: астения; редко: жар, боль в груди, изменение вкусоощущения. **Случаи из исследований.** Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палонсетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективна. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палонсетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Запор. Так как палонсетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. **Серотониновый синдром.** Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT<sub>3</sub> антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. **Синдром удлиненного интервала QT.** В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палонсетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT<sub>3</sub>, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-AKY-06-2020-v03-print. Дата одобрения: 26.01.2021  
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

## Что такое онкологический кластер?

◀ Окончание, начало на с. 3

При столь длительных латентных периодах между воздействием экотоксиканта и появлением опухоли поиск причины ее развития становится еще более запутанным, если больной сменил место жительства, а врач об этом не знает. Население одного и того же пункта за 20–30 лет почти полностью обновляется — одни уезжают, другие приезжают, и уже невозможно установить, кто, как долго и в какой степени подвергался в прошлом воздействию асбестовой пыли или другого экотоксиканта».

Исследование детского онкологического кластера в Томс-Ривер (штат Нью-Джерси) на рубеже 1990-х и 2000-х годов выявило загрязнение грунтовых вод из нескольких источников, продолжавшееся десятилетиями. Было доказано, что воздействие содержащихся в воде экотоксикантов в период внутриутробного развития привело к развитию лейкоза у девочек. Однако сам экотоксикант не был обнаружен.

«Доказать причинно-следственную связь с возникновением ЗНО бывает очень сложно, особенно когда речь идет о чем-то вроде загрязнения воздуха или воды, в которых находят не один, а множество потенциальных канцерогенов, — заявил Мун Чен, доктор медицинских наук, онкоэпидемиолог Калифорнийского университета. — Вместо поиска конкретного экотоксиканта, ответственного за канцерогенез, лучшее, что мы можем сделать, это попытаться предотвратить загрязнение окружающей среды. Например, после обнаружения онкологического кластера на реке Тома, государство закрыло две загрязненные скважины и расширило систему очистки воды».

Джеймс Вурцер советует практикующим онкологам в беседе с пациентом не слишком углубляться в причинно-следственные связи развития онкологического заболевания: «Мы можем сказать, что влияние неблагоприятных факторов окружающей среды увеличивает онкологический риск, но установить конкретный фактор, вызвавший конкретное ЗНО, практически нереально, если только речь не идет об асбесте как причине мезотелиомы легких. К тому же с психологической точки зрения очень важно, чтобы пациент перестал заикаться на не имеющих ответа вопросах «Почему это случилось со мной?» и «Кто виноват?». Только тогда он сможет полностью включиться в процесс лечения, что является важнейшим условием выздоровления».

Иван Белокрылов, н.с.

ИЗДАЕТСЯ  
С 2013 ГОДА

Актуальная информация от ведущих специалистов о новых достижениях и подходах к диагностике и лечению онкологических заболеваний, о результатах последних исследований, юридические подсказки для коллег

### ПОЧЕМУ ГАЗЕТА

- Приближаем науку к читателю!
- Материалы в газетах доступны для восприятия и ориентированы на практических врачей
- Все статьи основаны на научных исследованиях и практическом опыте



ВЫШЛО  
**48**  
НОМЕРОВ

ОПУБЛИКОВАНО  
БОЛЕЕ  
**400**  
СТАТЕЙ

### СОДЕРЖАНИЕ

- Алгоритмы диагностики и лечения
- Рекомендации экспертов
- Опыт использования новейших химио- и иммунопрепаратов
- Обзоры клинических исследований
- Дискуссионные вопросы

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ



Профильные мероприятия и выставки



Мобильное приложение



Электронные рассылки по базе врачей



[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)  
[www.medvedomosti.media](http://www.medvedomosti.media)

### НАШИ ЭКСПЕРТЫ

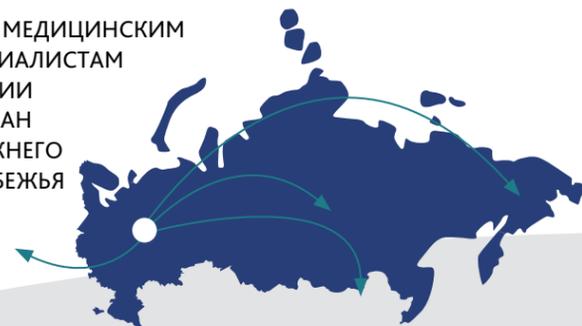
Д.Г. Заридзе | Е.Н. Имянитов  
В.Б. Матвеев | Л.Г. Жукова  
К.К. Лактионов | С.А. Тюляндин  
П.Г. Габай | М.И. Волкова  
Д.В. Ковалев | Н.В. Кислов  
Д.Л. Строяковский | И.А. Демидова и др.



ФОРМАТ: 280 x 420 мм (А3) | ОБЪЕМ: 12–20 полос | ТИРАЖ: 5 000 экз.  
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 выпусков в год

### ИЗДАНИЕ ДОСТУПНО

ВСЕМ МЕДИЦИНСКИМ  
СПЕЦИАЛИСТАМ  
РОССИИ  
И СТРАН  
БЛИЖНЕГО  
ЗАРУБЕЖЬЯ



### НАШИ ПАРТНЕРЫ:



БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ



astellas

AstraZeneca



Janssen



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  
Johnson & Johnson

Pfizer

vegopharm

MERCK

BICCAD

Pierre Fabre  
Médicament

- Фонд поддержки противораковых организаций «Вместе против рака»
- Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»
- Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова
- Международный форум онкологии и радиотерапии
- Международный конгресс Российского общества онкоурологов

- Российский онкологический конгресс
- Российское общество онкоурологов
- Юридическая компания «Факультет медицинского права»
- Российское общество клинической онкологии
- Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи
- Российское общество онкоматологов
- Противораковое общество России
- Восточно-европейская группа по изучению сарком



8 (499) 929-96-19



info@abvpress.ru

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО — СООБЩЕСТВО  
МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

АБВ  
ПРЕСС  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Онкология Сегодня  
№ 5 (50) 2022

УЧРЕДИТЕЛЬ  
ООО «Издательский дом  
«АБВ-пресс»  
Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ  
Главный редактор: Жуков Николай Владимирович  
Шеф-редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта:  
Строковская О. А.  
Выпускающий редактор:  
Ковалева И. В.  
Ответственный секретарь:  
Ширабокова Ю. Ю.  
Корректор: Бурд И. Г.  
Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.  
retrenko@abvpress.ru

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

ПЕЧАТЬ  
Типография ООО «Юнион Принт»  
Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1  
Тираж 5000 экз. Заказ № 222872.

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

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