



БЕЛЫЕ  
НОЧИ

Петербургский международный  
онкологический форум

ХІ ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2025»  
2-5 ИЮЛЯ 2025



# Онкология Сегодня

www.abvpress.ru

www.medvedomosti.media/oncology

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ИЮНЬ 2025 № 2 (62)

Оформляйте бесплатную  
подписку на наше издание!



## слово редактора



Николай Владимирович  
ЖУКОВ

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

### Дорогие коллеги!

Вы держите в руках очередной номер газеты, приуроченный к одному из знаковых событий в отечественной онкологии — XI Петербургскому международному онкологическому форуму «Белые ночи — 2025», который проводится в северной столице с 2015-го года. Основная цель этого масштабного мероприятия состоит в консолидации сил медицинского сообщества для обмена последней профессиональной информацией ради повышения качества оказания медицинской помощи, снижения заболеваемости и смертности населения от онкологической патологии.

«Белые ночи» ежегодно объединяют самый широкий круг профильных специалистов — онкологов, патоморфологов, химио- и радиотерапевтов, хирургов, лучевых диагностов, генетиков, организаторов здравоохранения, ученых, представителей пациентских организаций и благотворительных фондов. Отдельная группа мероприятий предназначена для молодых врачей и ученых, которые хотят активно развиваться на профессиональном поприще.

По традиции наиболее интересные события форума будут освещаться в следующих выпусках газеты. В этом же номере мы постарались сконцентрироваться на той базе, от которой предстоит оттолкнуться приближающимся «Белым ночам», — это последние достижения в области различных онкологических заболеваний (рак молочной железы, мочевого пузыря) и профилактика их развития.

Также в этом выпуске большое внимание уделено тому, чем и кем может гордиться отечественная онкология — от успехов фармпроизводителей до достижений онкологов, увеличивших представительство нашей специальности в Российской академии наук. Надеемся, что текущий номер газеты традиционно окажется интересным для вас!

## НА ЧТО СПОСОБНА ПРОФИЛАКТИКА

# Как увеличить ожидаемую продолжительность жизни россиян

«Продолжительность жизни россиян должна достичь 78 лет в 2030 году, а затем повыситься до 80 лет», — заявил Владимир Путин в ходе выступления на конгрессе «Национальное здравоохранение». Президент особо отметил необходимость сократить разницу между продолжительностью жизни мужчин и женщин.

### АМБИЦИОЗНАЯ ЗАДАЧА

Перед нами поставлена амбициозная цель, достижение которой требует значительных усилий и нетривиальных решений. К счастью, у России есть уникальный опыт борьбы с низкой продолжительностью жизни. В начале 1990-х и 2000-х годов страна пережила невиданный в мирное время демографический кризис. Продолжительность жизни мужчин упала в 2001 г. до 58,4 года, женщин — до 72,1. В 2009 г. министр здравоохранения Татьяна Голикова представила В.В. Путину (в то время премьер-министру РФ) «Концепцию государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года».

Важность документа министр аргументировала результатами исследования, проведенного в руководимом мной отделе эпидемиологии и профилактики ФГБУ «Националь-



Давид Георгиевич Заридзе, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, президент Противоракового общества России, зав. отделом клинической эпидемиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

ный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России: «...по данным исследования российских ученых, чрезмерное потребление

алкоголя в России ответственно более чем за половину (59 %) всех преждевременных смертей мужчин в возрасте 15–54 лет». Концепция была одобрена и внедрена в прак-

тику, что привело к снижению потребления алкоголя и радикальному улучшению демографической ситуации в стране.

С 2009 по 2019 г. продолжительность жизни мужчин увеличилась на 10 лет (с 58,4 до 68,7 года), а женщин — на 7 лет (с 71,8 до 77,9 года). При этом потребление алкоголя в пересчете на этанол снизилось с 15 до 9,1 л, что сохранило жизни 3,5 млн россиян, в основном молодых мужчин. О связи между злоупотреблением спиртным и продолжительностью жизни говорят, в частности, результаты нашего собственного крупного многолетнего клинико-эпидемиологического исследования, представленные в серии публикаций в журнале «Ланцет», которое показало (как это отметила Голикова), что 60 % смертей молодых мужчин в России связаны с опасным потреблением алкоголя (Zaridze et al, Lancet, 2009, 2012, 2017).

Окончание на с. 2 ►

## НОВОСТИ

# Нашего полку прибыло: представительство онкологов в Российской академии наук увеличилось



Согласно уставу Российской академии наук (РАН), академиками избираются ученые, обогатившие свою отрасль знания работами первостепенного научного значения, а членами-корреспондентами — отличившиеся выдающимися достижениями. В любом случае вклад в науку тех и других немал, и можно только

порадоваться, что в стенах РАН стало на пять онкологов больше!

### ПРОЦЕДУРНЫЙ ВОПРОС

В РАН завершились выборы академиков, членов-корреспондентов, иностранных членов и вице-президента академии. Кандидатуры будущих членов РАН тщательно рассма-

тривались на уровне секций и общих собраний отделений. А 29 мая 2025 года на общем собрании РАН состоялось тайное голосование по избранию заявленных кандидатов. Кстати, в текущем году на выборы в члены РАН зарегистрировалось более 1800 ученых. Для избрания в члены-корреспонденты или акаде-

мики на секции отделения РАН необходимо было получить не менее двух третей голосов академиков, принявших участие в голосовании, и не менее половины голосов спичечного состава академиков по данной секции.

Окончание на с. 10 ►

Как увеличить ожидаемую продолжительность жизни россиян

Окончание, начало на с. 1

По данным 2024 г., ожидаемая продолжительность жизни россиян составила 73,3 года, причем у мужчин она оказалась на 12 лет ниже, чем у женщин (67,5 против 79,2 года). Неоднородны и региональные значения этого показателя. В ряде регионов продолжительность жизни значительно ниже, чем в России в целом: в Еврейской автономной области — 67,6 (мужчины — 62, женщины — 73), в Забайкальском крае — 67,2 (62 и 73,4), Чукотской автономной области — 66,6 (61,5 и 71,3). Продолжительность жизни выше общероссийской отмечается в республиках Дагестан (79,2) и Ингушетия (79,9).

При этом, по данным Минздрава, лидером по потреблению спиртного в 2023 году оказалась именно Еврейская автономная область, население которой умирает раньше, чем во всех других регионах России, потребляя 17,09 л этанола за год на каждого жителя. Это почти в два раза больше среднероссийского показателя (8,44 л). Меньше всего спиртные напитки пользуются спросом на Северном Кавказе. Среднестатистический житель Дагестана за год выпивает менее 1 л этанола, Ингушетии — 0,5 л. Потому и продолжительность жизни там выше, чем в целом по стране.

Не могу не высказать опасений по поводу возможного увеличения потребления алкоголя в России, продажи которого начали расти во время пандемии COVID-19, и эта тенденция продолжилась в последующие годы. Похоже, что антиалкогольные меры перестали работать. Это может привести не только к снижению продолжительности жизни населения, но и к росту онкологической заболеваемости. Ее связь с употреблением спиртного сегодня широко обсуждается зарубежными коллегами под лозунгом: «Нет безопасной дозы алкоголя!» По этому поводу можно написать отдельную статью, ведь парой фраз тут не обойтись. Могу лишь подтвердить слова зарубежных коллег, а вот отечественных мнений по этому поводу, к сожалению, просто нет.

ПРИМЕР ПОБЕДЫ

Еще один исторический пример победы профилактики над смертностью: достигшие максимума в начале 1990-х заболеваемость и смертность от рака легкого (РЛ) резко упали. С 1993 по 2008 г. смертность среди мужчин снизилась с 73,3 до 50,0. Уменьшился и суммарный показатель смертности от форм рака, связанных с курением. В то же время смертность от злокачественных новообразований (ЗНО), не связанных с курением, не изменилась. При этом продажи сигарет в России выросли с 250 млрд штук в 1995-м до 430 млрд штук в 2004 г. В чем же тут дело?

Причина снижения к 2008 году заболеваемости и смертности от РЛ и других форм рака, ассоциированных с курением, — введение Минздравом в 1988 г. предельно допустимой концентрации (ПДК) смолы в табачном дыме. При росте продаж сигарет и распространенности курения — это единственное объяснение. Об этом написаны десятки статей. Выходили они и в газете «Онкология сегодня». Например, публикация о снижении смертности от РЛ в результате введения ПДК на смолу под заголовком «Остановить поток псевдонаучных статей на эпидемиологические темы» вышла в нашей газете в 2022 г. Между прочим, временной лаг между мерами в области курения и снижением смертности как раз и составляет 15–20 лет, как в данном случае. В результате принятых мер концентрация смолы в сигаретах

на отечественном рынке снизилась с очень высокого уровня 25–35 мг до 12–15 мг на одну штуку. Этот профилактический шаг был основан на результатах наших исследований, показавших связь риска РЛ с концентрацией смолы в табачном дыме, а также на концепции снижения этого риска. Данная концепция применяется для регламентирования содержания токсических и канцерогенных веществ в окружающей среде и на рабочем месте. Уменьшение смертности только от РЛ в 1993–2008 гг. сохранило жизнь 400 тысячам россиян.

С 2009 по 2019 г. продолжительность жизни мужчин увеличилась на 10 лет (с 58,4 до 68,7 года), а женщин — на 7 лет (с 71,8 до 77,9). Потребление алкоголя снизилось с 15 до 9,1 л, сохранив 3,5 млн жизней

Однако темпы снижения распространенности курения в России пока неудовлетворительные, особенно среди женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. курили 11,3 %, а в 2025 — 10,6 % женщин. По расчетам сотрудников НИИ ВШЭ, частота курения среди российских женщин достигла 16 %. Вызывает тревогу и рост женской заболеваемости РЛ, служащей индикатором распространенности курения в популяции, в связи с чем можно предположить, что частота курения у женщин занижена.

Оно не только служит причиной развития рака, но и ухудшает прогноз онкологических больных. Таково заключение по результатам исследования отдела клинической эпидемиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Больные с ранними стадиями немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) и светлоклеточным почечноклеточным раком всех стадий, отказавшиеся от сигарет, тем самым в среднем прибавили себе 2 и 3 года жизни соответственно по сравнению с продолжившими курить. Это равнозначно или даже превосходит результаты, полученные в клинических исследованиях инновационных методов терапии рака, при которых улучшения выживаемости на 2,5–6 месяцев достаточно для рекомендации препарата к внедрению в практику. Курение онкобольных сопровождается не только клинической, но и экономической выгодой. При отказе от сигарет после диагностики заболевания 100 % курильщиков с ранними стадиями НМРЛ и рака почки в результате предотвращения прогрессирования болезни до продвинутых III и IV стадий экономия бюджета на лечении и за счет сохранения экономически активного потенциала этих пациентов может составить 17 млрд руб. в год, или более 4 % годового бюджета, выделяемого в стране на онкологическую помощь. При отказе от сигарет всех больных с ассоциированными с курением формами рака эта цифра может вырасти как минимум в 5 раз.

ОСНОВНОЙ ДРАЙВЕР

Курение и потребление алкоголя продолжают оставаться главными факторами, определяющими здоровье и продолжительность

жизни россиян наряду с избыточным весом и ассоциированными с ним факторами риска: недостатком физической активности и неправильным высококалорийным питанием, которое в целом у россиян расценивается как нездоровое. По данным ВОЗ, переработанные мясные продукты являются доказанными канцерогенами для человека (группа 1 по классификации МАИР) и вызывают рак толстой кишки (РТК), заболеваемость которым в России растет, особенно среди молодых людей.

РТК занимает первое место в структуре заболеваемости ЗНО в стране. При этом, по статистике, переработанные мясные продукты (колбасы, сосиски и др.) покупают 98 % россиян. Спрос на них, и без того традиционно высокий, стимулируется агрессивной рекламой на телевидении, преподносящей эти продукты как полезные не только для взрослых, но и для детей. Переработанные мясные продукты также вносят значительный вклад в повышение калорийности пищевого рациона, способствуя избыточному весу.

Исключительность нашего исторического опыта, наглядно демонстрирующего приоритет научно обоснованной профилактики в увеличении продолжительности жизни населения, очевидна. Его использование может оказать нам неоценимую услугу. К счастью, сегодня ситуация в стране далека от демографического провала 1990–2000-х годов, но ожидаемая продолжительность жизни, особенно мужчин, все еще остается ниже желаемой. Профилактические меры должны быть избирательно направлены на снижение и ликвидацию воздействия факторов риска, а также ориентированы на проблемные регионы и в первую очередь на наших мужчин, чья ожидаемая продолжительность жизни, к сожалению, значительно уступает таковой в большинстве развитых стран.

Обеспечить ее повышение до 78 лет к 2030 году может только научно обоснованная и активная первичная профилактика. В то же время меры по совершенствованию и развитию инфраструктуры здравоохранения и медицинской науки, разработке инновационных методов диагностики и лечения обеспечат дальнейшее улучшение здоровья нации и рост ожидаемой продолжительности жизни уже до 80 лет.

Необходимо включить отказ от курения в клинические рекомендации по диагностике и лечению онкологических заболеваний. Лечение никотиновой зависимости экономически выгодно и должно осуществляться по полису ОМС как компонент противоопухолевой терапии вместе с терапией поведенческой и лекарственной, включая никотин-заместительную терапию и другие средства.

Профилактика — основной драйвер снижения смертности и увеличения продолжительности жизни россиян. Президент неоднократно отмечал в своих выступлениях и поручениях правительству значение профилактики для здравоохранения. Однако ее приоритет для многих неочевиден. Это касается и представителей медицинской профессии — от простых врачей до руководителей здравоохранения различных уровней, что отражается на качестве научной экспертизы и политике финансирования исследований по профилактике. Сегодня она вышла из моды, но мода имеет тенденцию возвращаться. Надо принять все возможные меры, чтобы профилактика заняла свое законное место в нашей повседневной жизни.

Курить нельзя бросить: где поставить запятую?

История эпидемиологических исследований влияния курения на развитие злокачественных новообразований (ЗНО) началась еще в середине прошлого века. Первые результаты были опубликованы в 1951 году. Это было небольшое исследование выдающегося английского врача-эпидемиолога Ричарда Долла. Оно показало, что риск развития рака легкого значительно выше у тех, кто курит сигареты.

Позже Ричард Долл провел масштабное исследование среди 25 тысяч врачей из Английской медицинской ассоциации, за которыми он наблюдал в течение многих лет. У куривших сигареты значительно повышался риск возникновения ЗНО легкого, полости рта, пищевода и т.д. Кроме того, у этих же врачей был существенно повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наблюдение продолжалось около 60 лет — Ричард Долл опубликовал последние результаты своего исследования в 2012-м, за год до своей смерти. Но уже после первой его работы пошел вал исследований по всему миру, доказывающих вред табака.

Сначала была подтверждена связь между курением и раком легкого, а также другими ЗНО, потом — что оно повышает риск развития инфаркта, инсульта головного мозга и хронических obstructивных болезней легких. Что касается онкологических заболеваний, в течение последних 50 лет было проведено множество исследований, которые показали, что 15 форм рака напрямую связаны с курением: рак легкого (РЛ), опухоли полости рта, гортани, глотки, пищевода, шейки матки, толстой кишки, лейкозы и так далее. Так что никаких сомнений относительно связи между онкологическими заболеваниями и курением сегодня нет и быть не может. Курение является причиной развития как минимум 25 % всех форм ЗНО.

«В 1977 году, — рассказывает академик Д.Г. Заридзе, — Николай Блохин послал меня в Англию учиться эпидемиологии. Один год я работал в Оксфордском университете, затем 6 лет провел в Международном агентстве по изучению рака, где занимался изучением влияния курения на риск развития ЗНО в России. Первые большие исследования на эту тему появились в начале 1980-х, и это был значительный вклад в изучение влияния табака на развитие РЛ. В 1985 году я организовал в Онкологическом научном центре международную конференцию, в которой участвовали крупнейшие специалисты из разных стран. На этой конференции впервые были приняты рекомендации по ограничению курения в Советском Союзе. Эта конференция заложила основу борьбы против курения на государственном уровне, которая активно ведется и по сей день. Я подчеркиваю, что, как 30 лет назад, так и сейчас, все меры по борьбе с табакокурением основываются на доказательной науке и убедительных данных».

Ирина Ковалева



**БЕЛЫЕ  
НОЧИ**  
Петербургский международный  
онкологический форум



НМИЦ ОНКОЛОГИИ  
ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА  
Минздрава России



АССОЦИАЦИЯ  
ОНКОЛОГОВ  
СЕВЕРО-ЗАПАДА

2-5 ИЮЛЯ 2025 ГОДА  
XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2025»

ОЧНО И ОНЛАЙН



[www.forum-onco.ru](http://www.forum-onco.ru)



Реклама

# Компания «Фармасинтез» готовит к выводу на рынок инновационный препарат для лечения хронического миелоидного лейкоза

Компания «Фармасинтез» планирует вывести на рынок вамотиниб — первый российский ингибитор тирозинкиназы (ИТК) третьего поколения<sup>1</sup>. Препарат предназначен для пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), резистентных к предыдущей терапии. Президент компании Викрам Пуния подчеркнул, что инновационная разработка — стратегический путь «Фармасинтеза». Уже в этом году компания планирует представить два новых препарата, включая вамотиниб. На разработку ушло около семи лет и значительные инвестиции. Господин В. Пуния надеется, что «наши усилия и инвестиции существенно помогут пациентам с хроническим миелоидным лейкозом, а препарат будет способствовать повышению продолжительности и уровня комфорта их жизни!»

## ВЗЯТЬ ПОД КОНТРОЛЬ

Хронический миелолейкоз — редкое заболевание крови, вызванное генетической мутацией, при которой происходит обмен участками 9-й и 22-й хромосом с образованием укороченной филадельфийской хромосомы — генетического маркера данной патологии. Это ведет к бесконтрольному делению клеток. В России ежегодно выявляют около тысячи новых случаев ХМЛ, пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет<sup>2</sup>.

До появления ИТК диагноз ХМЛ мог стать приговором: пациенты без терапии имели среднюю выживаемость 3–5 лет после начала заболевания. С 2001 года, после внедрения в клиническую практику иматиниба (ИТК первого поколения), ситуация изменилась. Применение ИТК первого и второго поколений (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб) сделало заболевание контролируемым: около 90% пациентов теперь могут прожить десятки лет. Однако у четверти больных развивается резистентность или непереносимость терапии<sup>3</sup>.

## ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

ИТК различаются по профилю безопасности. Общий профиль токсичности включает гематологические и кожные осложнения, а также специфические побочные эффекты: плевральный выпот, легочную гипертензию, кардиоваскулярные осложнения, гепатотоксичность, окклюзию артерий, гипергликемию, панкреатит и диспепсию. Эти явления могут ухудшить качество жизни пациентов, что делает безопасность терапии одним из ключевых приоритетов<sup>4</sup>.

Клинические исследования первой и третьей фаз показали эффективность препарата, а также благоприятный профиль безопасности вамотиниба, в том числе в части рисков развития кардиоваскулярных осложнений. Препарат может стать перспективным для пациентов с резистентностью, непереносимостью предыдущих ИТК и мутацией T315I.

В настоящее время вамотиниб находится в третьей фазе испытаний.

Разработка препарата в России поможет в снижении зависимости от импорта и откроет возможности для выхода на международный рынок. Вывод вамотиниба на российский рынок откроет доступ пациентам к новым методам лечения и станет важным шагом в борьбе с ХМЛ.

## Список литературы

1. По данным ГРЛС на май 2025 года.
2. Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голеньков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике // Клиническая онкогематология. 2017; 10(3):390–401.
3. Tariq I. Mughal, Jerald P. Radich, Michael W. Deininger Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams (Хронический миелоидный лейкоз: воспоминания и сны. рус.). Hematologica, Vol. 101 No. 5 (2016): May, 2016, p. 541–558.
4. Ломаи Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Зарицкий А.Ю. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназы 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза // Онкогематология. 2013; 2:22–33.
5. Туркина А. Г., Виноградова О. Ю., Ломаи Е. Г. PF-114 — ингибитор BCR-ABL: основные результаты клинического исследования 1-й фазы у пациентов с ХМЛ с резистентностью и непереносимостью ингибиторов 2-го поколения или с мутацией T315I // Гематология и трансфузиология 2020; т. 65; 1:50.



**АБВ  
ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Издательский дом «АБВ-пресс» —  
специализированное медицинское  
издательство

Основан в 2006 году

**Научная, справочная  
и методическая литература**  
в сотрудничестве с ведущими врачами РФ  
и экспертами в медицинской тематике

**Печатные издания:**

**15** научно-практических  
рецензируемых  
журналов  
(ВАК и Scopus)

**9** газет для врачей  
различных  
специальностей

- книги и монографии
- справочники
- клинические  
рекомендации
- методические  
указания

**Цифровые медиа:**

- <https://abvpress.ru/>
- <https://www.medvedomosti.media/>
- <https://netoncology.ru/>
- Мобильное приложение



<https://abvpress.ru>



[abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

# Яблочки от тети SONIA:

## что нам делать с результатами исследований с полным или почти полным перекрестом?

Не успели отшуметь дебаты, связанные с исследованием SONIA, воспринятым многими коллегами как однозначное доказательство возможности безболезненно переместить ингибиторы CDK4/6 во вторую линию терапии распространенного люминального HER2-негативного рака молочной железы (мРМЖ), как вдруг беда (или радость, кому как) пришла откуда не ждали — от немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), опухоли, которая, в отличие от люминального мРМЖ, вряд ли воспринимается как способная простить неоптимальный выбор первой линии лечения.

**Николай Владимирович ЖУКОВ**  
Д.м.н., профессор, руководитель  
отдела междисциплинарной  
онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава  
России, доцент кафедры онкологии,  
гематологии и лучевой терапии  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член  
правления RUSSCO, Москва



Но факт остается фактом: если идти в фарватере тех, кто воспринял исследование SONIA как руководство к действию, то исследование APPLE (яблоко) ставит под сомнение целесообразность использования осимертиниба в качестве первой линии лечения НМРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR. И так как речь идет не о конкретном исследовании (паре исследований), а, как нам кажется, о нарождающейся тенденции, напомним предысторию вопроса.

КАК ЭТО БЫЛО

Итак, про SONIA. После публикации результатов исследований MONALESSA-2, 3 и 7, показавших увеличение общей выживаемости при использовании рибоциклиба в качестве первой линии терапии люминального мРМЖ, алгоритм использования ингибиторов CDK4/6 казался абсолютно понятным. Ведь мы привыкли, что любой вариант терапии, доказанно продлевающий жизнь больных, необходимо помещать в первую линию, даже если эти препараты хорошо работают и в последующих линиях. А значит, рибоциклиб (для тех, кто считает, что класс-эффекта у ингибиторов CDK4/6 нет) или любой из CDK4/6 (для тех, кто так не считает) — оптимальное лечение первой линии. Это наша рутинная практика, то есть такое же решение мы принимаем для всех препаратов, показавших увеличение общей выживаемости (ОВ) при их использовании в первой линии. И до недавнего времени вряд ли кому-то пришло бы в голову переместить трастузумаб при HER2+ РМЖ или алектиниб при ALK+ НМРЛ во вторую линию, несмотря на то что и там они тоже показали свою эффективность.

Но тут «пришла» SONIA. Исследование, организованное для ответа на вопрос: что произойдет, если все пациенты контрольной группы (т.е. начавшие лечение с монотерапии ингибиторами ароматазы) получают ингибиторы CDK4/6 после прогрессирования? Это было основным отличием SONIA от регистрационных исследований CDK4/6 в качестве первой линии терапии (и вообще от большинства регистрационных исследований в онкологии). В таких исследованиях пациенты из контрольной группы могли получить CDK4/6 после прогрессии, но многие так и не получили их во второй и даже последующих линиях лечения. В SONIA

же был стопроцентный перекрест — все пациенты из контрольной группы, начавшие лечение только ингибиторами ароматазы, после прогрессии получали терапию одним из ингибиторов CDK4/6 по выбору врача.

Результат исследования оказался обескураживающим. Да, выживаемость без прогрессирования (ВБП) на первой линии лечения больных, получавших ингибиторы CDK4/6, была ожидаемо выше, чем в контрольной группе, получавшей только ингибиторы ароматазы. Но вот ВБП-2 (суммарное время от начала первой линии до прогрессирования на второй линии) оказалась абсолютно идентичной в обеих группах. Наиболее практически значимым явилось то, что и в отношении общей выживаемости не было обнаружено различий между группами, получившими комбинации с ингибиторами CDK4/6 в качестве первой или второй линии лечения. При этом длительность использования ингибиторов CDK4/6 в контрольной группе была значительно меньше (как и почти всегда во второй линии), как и абсолютное число нежелательных явлений >3-й степени.

Из этого был сделан вывод: если при переносе ингибиторов CDK4/6 во вторую линию ВБП-2 и ОВ одинаковы, а время использования (а значит, и цена терапии, и токсичность) меньше, то там этим препаратам и место. Этот вывод был активно поддержан многими коллегами, особенно занимающимися не только лечением РМЖ, так как он выглядел как возможность высвободить ресурсы на что-то более полезное (например, на тот же НМРЛ, где уж точно адекватная терапия первой линии является жизненноспасающей). Увы, даже приведенные аргументы о некоторых проблемах с дизайном SONIA не имели особого успеха. Но, как оказалось, SONIA открыла

дорогу другим подобным исследованиям. И раз уж мы сказали «а», то нужно думать, что говорить дальше.

ЯБЛОКО ОТ ЯБЛОНИ

Итак, исследование APPLE. Сразу оговоримся, что оно гораздо меньше по объему, чем SONIA, и не ставило основной целью сравнение двух разных вариантов лечения. Его первичной задачей было выявить целесообразность мониторинга развития мутации T790M, обуславливающей резистентность к ингибиторам EGFR первого поколения (гефитиниб), при помощи анализа циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК). В исследовании было 3 группы пациентов, которые согласно рандомизации 1:1:1 получали терапию первой линии осимертинибом (группа А), гефитинибом с переходом на осимертиниб по факту выявления мутации T790M в цодНК или радиологической прогрессии по RECIST — в зависимости от того, что наступит раньше (группа В), и инициальную терапию гефитинибом с переходом на осимертиниб по факту радиологической прогрессии (группа С).

Исследование достигло первичной цели, показав, что при использовании анализа цодНК удается раньше перейти на терапию второй линии осимертинибом и что больше пациентов удерживают эффект к 18 месяцам терапии. Однако, как легко заметить, в этой работе были два варианта лечения, сильно напоминающих исследование SONIA: основная группа, исходно получавшая осимертиниб с переходом на альтернативную терапию на усмотрение врача после прогрессии (группа А, n = 53), и группы В и С (n = 103), в которых лечение начиналось с гефитиниба, а после прогрессии происходил перекрест — больным в плановом порядке назначался осимертиниб. Хотя в исследовании

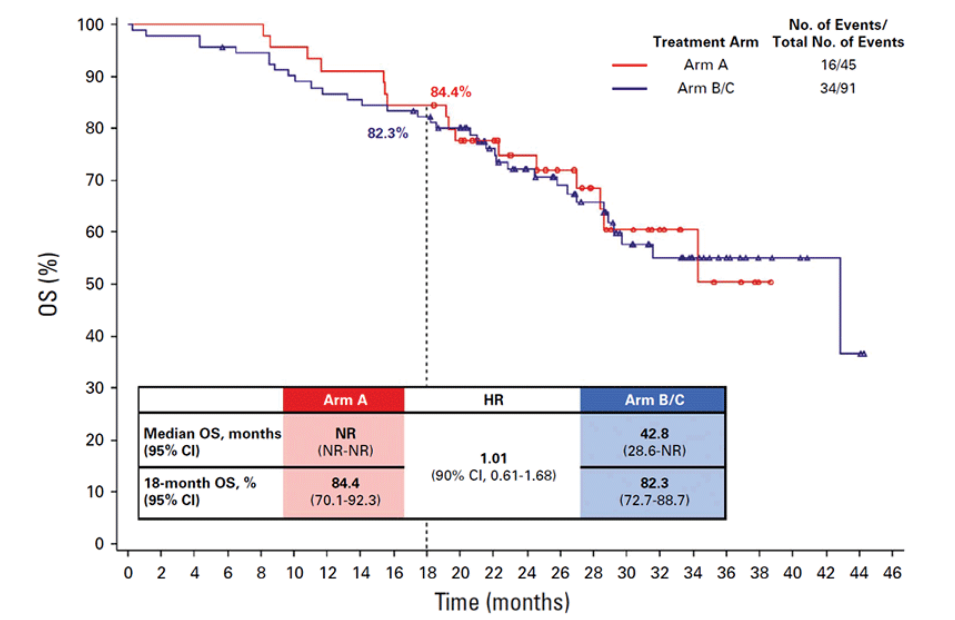
APPLE лишь 80 % больных получили осимертиниб в качестве последующей терапии, это было значимо больше, чем 47 % больных контрольной группы, получивших осимертиниб после прогрессии на гефитинибе в регистрационном исследовании. Но, увы (или ура), как и в исследовании SONIA, этого хватило для того, чтобы между группами не было выявлено статистически (и клинически) значимых различий в ОВ.

Да, данное исследование нельзя назвать точной копией SONIA по многим причинам. Вопрос последовательности терапии не был первичной конечной точкой исследования APPLE, оно было значимо меньше по числу включенных больных, чем SONIA, не все больные контрольной группы получили осимертиниб после прогрессирования. Были и различия в медицинской составляющей результатов. Так, несмотря на равенство в ОВ, за период наблюдения в рамках исследования пациенты из групп В/С, начавшие терапию с гефитиниба, статистически значимо чаще сталкивались с развитием прогрессирования в центральной нервной системе (ЦНС), чем больные из группы А, получившие осимертиниб инициально. Однако, что интересно, в отличие от SONIA, где применение CDK4/6 в качестве второй линии лечения было значимо короче, чем инициальная терапия этими же препаратами, в APPLE ВБП на осимертинибе была как минимум одинакова вне зависимости от того, применялся он в первой или второй линии лечения, хотя в числовом выражении ВБП во второй линии была даже больше (см. рис). Получается, что начало лечения с гефитиниба позволяло пациентам дольше оставаться на таргетной терапии без перехода на химиотерапию, хоть и ценой большего шанса на прогрессирование в ЦНС.

Однако, повторимся, смысл этой заметки не в том, чтобы поставить под сомнение необходимость использования осимертиниба в качестве первой линии лечения (хотя, возможно, об этом и стоит задуматься). Работы подобного рода открывают дискуссию о том, что произойдет, если в регистрационных исследованиях будет полный перекрест. И что же нам делать с ранее проведенными исследованиями инновационных препаратов? Готовы ли мы проверить этот подход на трастузумабе, пертузумабе, Т-DM1, алектинибе, ингибиторах контрольных точек и PARP-ингибиторах? Что будет, если 100 % больных смогут получить их после прогрессирования на менее инновационной терапии первой линии?

Материал опубликован с разрешения редакции сайта Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) RosOncoWeb, где вышел в рубрике «Новости онкологии» 22.03.2024: <https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2024/03/22>

ПОКАЗАТЕЛИ ОВ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ APPLE



# РАДИОНУКЛИДНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ПАЦИЕНТОВ

**Ru-106**

**Y-90**

**Co-60**

**I-125**

**Cs-137**

## Eye Applicators®

Офтальмологические аппликаторы на основе Рутения-106 для лечения злокачественных новообразований глаза, в том числе и для пациентов детского возраста

## MultiSphere®

Микросферы на основе Иттрия-90. Применяются для трансартериальной радиоэмболизации гигантских неоперабельных опухолей печени и метастазов при злокачественных новообразованиях ЖКТ

## SagiNova®

Аппарат для высокодозной брахитерапии на основе Кобальта-60. Применяется для радионуклидной терапии широкого перечня онкологических заболеваний

## IsoSeed®

Микроисточники на основе Йода-125. Применяются для низкодозной радионуклидной терапии при лечении рака предстательной железы

## BioBeam®

Аппарат Biobeam GM 8000 для облучения крови на основе Цезия-137, ее компонентов, трансплантатов для лечения злокачественных заболеваний крови, пересадки органов и научных исследований



# БЕБИГ

ПРОИЗВОДСТВО • ПОСТАВКИ • СЕРВИС • ОБУЧЕНИЕ



**+7 495 137-4661**



**WWW.BEBIG.RU**

# Венозные тромбозы при системной противоопухолевой терапии: что нового?

В формировании венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических больных задействованы различные факторы, влияющие на риск тромбообразования. Новые пероральные антикоагулянты изменили парадигму борьбы с ВТЭО у таких пациентов. О том, что выбор препарата по-прежнему остается непростой задачей, рассказал в интервью доктор медицинских наук Михаил Юрьевич Федянин, заведующий кафедрой онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», руководитель департамента науки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», руководитель службы химиотерапевтического лечения ММКЦ «Коммунарка».

— Давно ли врачи узнали о проблеме ВТЭО?

— Если считать 200 лет небольшим сроком, то недавно. Еще в 1823 г. J. Builland и в 1867 г. A. Trousseau впервые описали взаимосвязь злокачественных новообразований (ЗНО) и венозных тромбозмболических осложнений, включая тромбоз глубоких вен и тромбозмболию легочной артерии. Изучение причин этой взаимосвязи привело к формулировке классической триады Вирхова: гемодинамические нарушения, повреждение или дисфункция эндотелия, нарушения состава крови. Накопленные знания позволяют разделить факторы риска ВТЭО у онкологических пациентов на 4 группы:

- особенности пациента;
- опухоль-ассоциированные факторы;
- факторы, связанные с противоопухолевым лечением;
- биомаркеры системы гемостаза.

— Какие особенности больного связаны с риском тромбообразования?

— Онкологические заболевания чаще развиваются у пожилых. Возраст и сам по себе предрасполагает к повышенному риску ВТЭО, которые чаще развиваются у женщин, людей африканского происхождения, а также при наличии сопутствующей патологии: сердечной недостаточности (СН), инфекции или эпизода венозного тромбоза (ВТ) в анамнезе. Низкий функциональный статус пациента со ЗНО приводит к гиподинамии и также коррелирует с высоким риском тромбообразования. Примерно у 30 % онкологических больных, направленных в паллиативные учреждения, выявляются ВТЭО. Диарея, рвота, нарушения питания могут приводить к дегидратации пациента, что ухудшает реологические свойства крови.

Риск тромбообразования повышен при тромбоцитозе, анемии, лейкоцитозе. Клетки опухоли способны создавать матрикс для агрегации тромбоцитов с помощью продукции гликопротеинов и Р-селектина, различных молекул адгезии. Муцин может активировать молекулы L-селектина, которые стимулируют лейкоциты. Тогда в результате межклеточных взаимодействий тромбоциты запускают каскад коагуляции. Лейкоциты также могут связываться с активированными тромбоцитами и формировать микротромбы в микроциркуляторном русле. Более того, нейтрофилы способны создавать нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки — подобные сети структуры, которые представляют собой ДНК, окутанные гистонами и протеазами. Эти структуры могут освобождать фактор Виллебранда через активацию эндотелиальных клеток, что приводит к адгезии тромбоцитов и их агрегации с формированием тромбов, а кроме того, и сами могут быть матрицей для адгезии и агрегации тромбоцитов. Опухолевые клетки за счет действия цитокинов также способны рекрутировать данные структуры.



Михаил Юрьевич Федянин, заведующий кафедрой онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», руководитель департамента науки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», руководитель службы химиотерапевтического лечения ММКЦ «Коммунарка»

Гиперкоагуляция может коррелировать с увеличением концентрации D-димера, отражающего повышенные риски ВТЭО. D-димер — это белковая фракция, результат распада фибрина в процессе растворения кровяных сгустков. D-димер считается достаточно информативным показателем тромбообразования, поскольку механизм его выработки запускается одновременно с процессом формирования тромба. Например, при колоректальном раке при уровне D-димера более 0,3 мг/л частота ВТЭО достигает 20 %.

— Какие опухоли наиболее опасны в плане тромбообразования?

— Риски ВТЭО при различных ЗНО повышены, но крайне неравномерно. Наиболее высоки они при раке поджелудочной железы (РПЖ), желудка, почек, яичников, легких (РЛ), эндометрия и головного мозга, а также при онкогематологических заболеваниях. Например, при РПЖ тромбы фиксируются у 20 % больных, при раке желудка — у 17 %. А вот при раке молочной железы (РМЖ) и предстательной железы — всего в 2,8 и 0,9 % случаев соответственно. Разница, по-видимому, связана с тем, что определенные ЗНО более склонны к экспрессии протромботических факторов. Или же их протромбогенное влияние определяется большей вероятностью компрессии кровеносных сосудов. Кроме органопринадлежности на риск тромбообразования может влиять и гистологический подтип опухоли. Например, у пациентов с немелкоклеточным РЛ чаще выявляется венозный тромбоз при аденокарциномах по сравнению с плоскоклеточным раком. При светлоклеточном раке яичников гиперкоагуляция также встречается чаще по сравнению с обычным серозным раком.

Практическим онкологам нужно помнить, что риск тромбообразования повышается в 58 раз при наличии отдаленных метастазов

по сравнению с неонкологическими пациентами и в 4 раза — с больными без отдаленных метастазов.

Существует взаимосвязь риска развития тромбоза с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Так, мутации в генах *KRAS* и *TP53* ассоциированы с повышением экспрессии тканевого фактора, а также с выходом из клеток микровезикул с тканевым фактором, что поддерживает прокоагулянтные и проангиогенные условия и может повысить риск тромбоза глубоких вен втрое. Интересно, что клетки опухоли способны секретировать прокоагулянты, повышающие свертываемость крови. В частности, гепариназы — эндогликозидазы млекопитающих, которые деградируют гепарина сульфат на поверхности клеток и в экстрацеллюлярном матриксе.

— Как противоопухолевая терапия влияет на риск ВТЭО?

— К сожалению, такое лечение повышает риск тромбообразования само по себе. Так, при применении тамоксифена в адьювантном режиме при РМЖ частота ВТЭО составила 0,9 % по сравнению с 0,15 % в группе плацебо. Интересно, что в сочетании с химиотерапией (ХТ) частота выявления ВТЭО при использовании тамоксифена увеличилась до 6,5 % по сравнению с 1,8 % на монотерапии последним. Это одна из причин, почему тамоксифен не назначают вместе с ХТ, а ждут окончания ее проведения. Высокий риск ВТЭО — 9,1 случая на 100 пациенто-лет — ассоциирован и с применением ингибитора CDK4/6 абемациклиба.

ХТ значительно увеличивает риск ВТЭО. Механизм увеличения риска тромбообразования при действии химиопрепаратов, возможно, связан с прямым повреждающим действием на эндотелиоциты, снижением концентрации антикоагулянтов и повышением уровня про-

коагулянтных белков. Так, цисплатин индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, активирует тромбоциты, повышает активность протромботических факторов. При анализе когорты из 17 284 пациентов со ЗНО в течение 12 месяцев после начала ХТ у 12,6 % отмечалось развитие ВТЭО по сравнению с 1,4 % в группе пациентов без ХТ.

— Но, может, не сам цисплатин, а заболевание, при котором он применяется, ассоциированы с ВТЭО?

— Это не так. Метаанализ рандомизированных исследований доказал, что риск развития ВТЭО действительно значимо выше у получающих терапию именно цисплатином. Относительный риск составил 1,92 % в группе цисплатина и только 0,79 % — при применении альтернативного лечения. При сравнении риска ВТЭО у пациентов с опухолями ЖКТ, которым включали в терапию эпирубицин и фторпиримидины с добавлением цисплатина, данный показатель составил 15,1 % по сравнению с 7,6 % в группе с использованием другого производного платины — оксалиплатина. У пациентов с герминогенными опухолями риск тромбозов максимален во время проведения ХТ с включением цисплатина и остается повышенным спустя многие годы после завершения лечения.

— Изменяет ли риск ВТЭО таргетная терапия?

— Вероятность тромбообразования на фоне такой терапии чаще всего растет, но не всегда. Например, ленватиниб у пациентов с раком щитовидной железы привел к развитию ТЭО у 3 % больных. Осимертиниб повышал риск развития ТЭО при немелкоклеточном РЛ у 2,4 % больных. Назначение моноклонального антитела к VEGFR2 — рамуцирумаба — приводило к тромбозу глубоких вен у 5,4 % пациентов. При использовании бевацизумаба риск артериальных ТЭО повышается в 2 раза. При этом локализация первичной опухоли также оказывала влияние на риск развития ТЭО при применении бевацизумаба. Максимальный риск наблюдался при раке почки, наименьший — при раке толстой кишки.

— Может быть, иммунотерапия не повышает угрозу тромбообразования?

— К сожалению, и она не без греха. Проведен систематический обзор литературы, посвященной оценке риска развития атеросклеротических бляшек на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек на животных моделях. Обнаружено 12 исследований по данной тематике. При терапии ингибиторами иммунных контрольных точек на мышинных моделях отмечено увеличение атеросклеротических бляшек на 38 % (ROM 1,41; 95 % ДИ: 1,16–1,73). При стимуляции иммунных контрольных точек наблюдалась обратная ситуация — атеросклеротические бляшки прогрессировали на 28 % реже (ROM 0,72; 95 % ДИ: 0,65–0,80).

Лучевая терапия (как с химиопрепаратами, так и без них) также ассоциируется с повышенным риском ВТ. Например, 13 % онкологических пациентов с тромбозами ранее получали лучевую терапию. Она приводит к повышению уровня D-димера, активности VIII фактора свертывания крови, тканевого фактора и фактора Виллебранда. В дальнейшем это проявляется дисфункцией эндотелия и тромбозом. Еще один фактор повышения риска ВТ — наличие центрального венозного доступа. Исследователи из Австралии оценили статус 4920 центральных доступов у 3130 пациентов. Частота развития тромбоза венозного катетера составила 3,6 % с медианой времени возникновения 12 дней с даты установки. Наибольший риск тромбоза был у пациентов с лимфомой, герминогенными опухолями и раком пищевода.

— Как факторы свертывания крови связаны с тромбообразованием у онкологических больных?

— Радует, что подобная связь (важнейший элемент патогенеза ВТЭО при ЗНО) уже достаточно изучена. Например, опухолевые клетки способны активировать тромбоциты путем их опухоль-ассоциированной агрегации. В этот процесс вовлечены секреция тромбина, активация факторов свертывания крови V, VIII, XI и XIII и экспрессия аденозина дифосфата, с одной стороны. С другой — в опухоли тканевой фактор инициирует коагуляционный каскад и, способствуя экспрессии VEGF, поддерживает ангиогенез.

Тканевой фактор в большей степени продуцируется опухолевыми клетками, нежели эндотелием сосудов, и напрямую активирует фактор X (приводит к формированию тромбина и в последующем фибрина) или фактор VII (продуцируется макрофагами и моноцитами). Моноциты и макрофаги также экспрессируют тканевой фактор, но в неактивной форме: для его активации необходимо действие агонистов по типу бактериальных липополисахаридов или вещества под названием форбол-12-миристат-13-ацетат (Phorbol-12-Myristate-13-Acetate — PMA) с последующей инициацией коагуляции.

Тканевой фактор может быть экспрессирован и на поверхности микровезикул. Подобные частицы, окруженные мембраной, поступают в экстрацеллюлярное пространство из нормальных, апоптотических и опухолевых клеток. Высокая частота детекции таких микровезикул при РПЖ, возможно, объясняет повышенную частоту ВТЭО при данном заболевании.

Последние исследования эффективности профилактического применения антикоагулянтных препаратов при ЗНО показали снижение частоты ВТЭО. Так, в двух крупных работах при участии 4362 пациентов на ХТ в амбулаторном режиме использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в течение 6 месяцев приводило к значимому снижению частоты тромбообразования. Однако абсолютный риск развития тромбозов у онкологических пациентов, которым проводят амбулаторное лечение, довольно низкий и составляет примерно 4 %. Это не позволяет рекомендовать рутинную тромбопрофилактику всем онкологическим больным поголовно.

— Как же тогда понять, когда назначать антикоагулянтные препараты больному, а когда они не нужны?

— Для этого существуют прогностические шкалы, предсказывающие риск ВТЭО. Их появилось уже несколько. На создание таких шкал ушел огромный труд онкологов всего мира, и во многом эта работа оказалась успешной. Тем не менее пока нет ни одной

ТАБЛИЦА. Шкалы определения риска тромбообразования

| Факторы риска                                                                                                | Баллы по разным шкалам вероятности ВТЭО |         |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|----------|
|                                                                                                              | Khorana                                 | Венская | Protecht |
| Локализация опухоли очень высокого риска (рак желудка, РПЖ)                                                  | 2                                       | 2       | 2        |
| Локализация опухоли высокого риска (РЛ, онкогинекологические заболевания, лимфома, рак мочевого пузыря, ГГО) | 1                                       | 1       | 1        |
| Уровень гемоглобина менее 100 г/л или применение эритропоэтинов                                              | 1                                       | 1       | 1        |
| Уровень тромбоцитов перед началом ХТ 350 и более, ×10 <sup>9</sup> /л                                        | 1                                       | 1       | 1        |
| Уровень лейкоцитов перед началом ХТ 350 и более, ×10 <sup>9</sup> /л                                         | 1                                       | 1       | 1        |
| Индекс массы тела 35 и более, кг/м <sup>2</sup>                                                              | 1                                       | 1       | 1        |
| Уровень D-димера более 1,44 мг/л                                                                             | -                                       | 1       | -        |
| Уровень растворимого Р-селектина более 53,1 нг/л                                                             | -                                       | 1       | 1        |
| Гемцитабинсодержащая ХТ                                                                                      | -                                       | -       | 1        |
| ХТ с включением препаратов платины                                                                           | -                                       | -       | 1        |

шкалы без серьезных недостатков. Наиболее простой и распространенной является шкала Khorana (табл.). Высоким риском считается 3 балла и более, промежуточным — 2 балла, низким — 0–1 балла.

При высоком риске по шкале Khorana больному показана тромбопрофилактика. Однако в некоторых исследованиях ее проводили начиная с уровня промежуточного риска. Несмотря на такой отбор, эффективность антикоагулянтов для профилактики ВТЭО во всей популяции пациентов осталась невысокой. Кроме того, шкала не позволяет достаточно точно разделить пациентов промежуточного и высокого риска и показала низкую эффективность при ряде нозологий, например при РЛ. Попытки создания более чувствительных калькуляторов продолжаютcя. Так, в Венской системе оценки риска валидировали шкалу Khorana с добавлением таких факторов, как уровни Р-селектина и D-димера.

При раке поджелудочной железы тромбы фиксируются у 20 % больных, при раке желудка — у 17 % пациентов. А вот при раке молочной железы и предстательной железы тромбоз встречается всего в 2,8 и 0,9 % случаев соответственно

В системе Protecht к шкале Khorana добавили характер химиотерапевтического режима. В результате Венская система и калькулятор Protecht несколько улучшили выделение группы высокого риска. Но у всех трех шкал остаются свои ограничения в виде низкой чувствительности в предсказании риска тромбообразования при РЛ и РПЖ. Более того, практически 50 % пациентов попадали в группу промежуточного риска, при этом оставалось неясным, проводить тромбопрофилактику больному или нет.

В 2023 г. А. Li и коллеги опубликовали анализ двух ретроспективных баз пациентов и путем регрессионного анализа на 980 участниках выделили факторы, ассоциированные с тромбообразованием. Затем их валидировали на популяции из более чем 80 тыс. онкобольных. В качестве значимых факторов ВТЭО наряду с локализацией опухоли исследователи отметили наличие ВТ в анамнезе, иммобилизацию или парез, предшествовавшие госпитализации, расовую принадлежность. Исходя из суммы баллов пациентов

разделили по риску тромбообразования на 2 группы: низкого и высокого риска. По сравнению со шкалой Khorana новая модель была значительно усовершенствована. Тем не менее, шкала А. Li и коллег показала лишь незначительное увеличение чувствительности предсказания тромбоза.

А. Muñoz и соавторы в результате работы 2018–2023 годов создали шкалу ONCOTHROMB, заметно отличающуюся от вышеописанных. Наряду с клиническими факторами, которые входят в шкалу Khorana, исследователи учли стадию заболевания по системе TNM и генетический риск развития тромбоза. В качестве генетических факторов, ассоциированных с риском тромбообразования, группа под руководством А. Muñoz выбрала 9 из 51 полиморфизма генов факторов свертываемости крови. Калькулятор получился высокотехнологичным, но очень сложным. Сравнив результаты шкал Khorana и ONCOTHROMB в предсказании развития тромбоза, исследователи пришли к выводу, что последняя обладает большей чувствительностью, зато шкала Khorana — большей специфичностью. Кроме того, нельзя не отметить, что Khorana стала наиболее популярной именно вследствие исключительно-го использования простых и рутинно доступных клинических факторов.

Таким образом, советую коллегам всегда оценивать риск тромбообразования — на каждом курсе, при каждой госпитализации. Проводить профилактику нужно индивидуально, но это широкая тема, которая выходит далеко за рамки нашей беседы. Разработка же моделей для индивидуального предсказания рисков ВТЭО остается пока нерешенной задачей, так как ни одна из существующих моделей не обеспечивает достаточной точности. Однако шкала Khorana и подобные ей модели позволяют выделить пациентов с относительно высоким риском, для которых профилактическое назначение антикоагулянтов оправданно.

— Как лечится ВТЭО в онкологии?

— Долгие годы лечение онкоассоциированных ВТЭО включало короткий (5–7 дней) индукционный этап терапии нефракционированным гепарином с последующим применением антагонистов витамина К на протяжении 6 мес. В то же время длительное применение антагонистов витамина К несет определенные сложности для онколога. Это учет межлекарственных взаимодействий, непредсказуемая биодоступность препарата, необходимость контроля показателя международного нормализованного отношения (МНО). Появившиеся позже НМГ были лишены таких недостатков и демонстрировали более высокую эффективность. По результатам метаанализа 11 исследований, НМГ по сравнению с антагонистами витамина К практически вдвое снижали частоту ВТЭО при сравнимых рисках развития больших

кровотечений. Однако применение НМГ — более дорогостоящее и несет дискомфорт для пациентов в связи с парентеральным введением препаратов, развитием экхимозов (кровеоизлияний в кожу и слизистые оболочки), гематом. Все это приводит к снижению комплаентности к продолжению антикоагулянтной терапии.

Поэтому все шире стали применяться прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). У них предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика, короткий период полувыведения, не нужно проверять свертываемость крови. Важно и то, что в исследованиях у пациентов с тромбозами без онкологических заболеваний ПОАК показали лучшую эффективность по сравнению с НМГ. По результатам одного из последних метаанализов 2022 года по сопоставлению действия ПОАК и НМГ у больных с венозными тромбозами выяснилось, что ПОАК значимо снижали шанс развития рецидива тромбоэмболических событий по сравнению с далтепарином (препаратом из группы НМГ), но с тенденцией к более частому развитию выраженных кровотечений и кровотечениях из органов ЖКТ. И уже с достоверным, увы, увеличением шанса развития клинически важных небольших кровотечений и выраженных кровотечений из мочеполовых путей.

Ситуация непростая, и к тому же нужно понимать, что все три препарата из группы ПОАК (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан), оцениваемые в сравнительных исследованиях у онкологических пациентов, имеют особенности.

Крупный метаанализ показал, что ривароксабан и апиксабан значимо уменьшают шанс развития повторных тромбоэмболических событий по сравнению с далтепарином. А вот эдоксабан повышал такой шанс. Ривароксабан достоверно увеличивал частоту клинически важных небольших кровотечений по сравнению с далтепарином. Далее следовал эдоксабан. Более безопасным при статистической оценке оказался апиксабан. Достоверных различий между сравниваемыми препаратами в показателях смертности пациентов не было. В итоге данный метаанализ подтвердил эффективность применения ПОАК в лечении тромбоза у онкобольных и при этом показал неравнозначность препаратов в отношении риска развития кровотечений.

Несмотря на всю неоднозначность препаратов из группы ПОАК, их эффектов и профиля безопасности, результаты исследований этих лекарств изменили международные и отечественные рекомендации, в частности рекомендации Национального протокола противоопухолевого института США по лечению тромбозов у онкологических пациентов. На первом месте в них стоит назначение ПОАК, за исключением больных с опухолью в желудке и пищеводно-желудочном переходе. Кроме того, есть сноска над апиксабаном: в сравнении с эдоксабаном и ривароксабаном он может быть безопаснее у пациентов с той же локализацией опухоли. В последних рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании и Американского общества гематологов ПОАК также стали рассматриваться как предпочтительная опция лечения онкоассоциированных ВТЭО.

Итак, парадигма профилактики и лечения ВТЭО у онкологических больных претерпела существенные изменения после появления новых ПОАК, но выбор индивидуального препарата остается по-прежнему нетривиальной задачей для практикующих врачей.

Александр Рылов, к.м.н.

# Иммунотерапия урологических опухолей: достижения за последние пять лет

В последнее время растет интерес к использованию иммунотерапии при раке мочевого пузыря, почки, простаты. В первую очередь это связано с выводом все новых ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) на борьбу со злокачественными новообразованиями (ЗНО) мочеполовой системы. Об основных достижениях в лечении урологических опухолей за последние пять лет беседуем с доктором медицинских наук Сергеем Александровичем Ревай.

— Начнем с самой безобидной урологической опухоли — немышечноинвазивного рака мочевого пузыря (НМР).

— Эта, как вы сказали, «самая безобидная опухоль» ежегодно выявляется примерно у 300 тысяч человек во всем мире. Причем у многих из них уже изначально находят ЗНО высокого риска, то есть плохо дифференцированные или недифференцированные опухоли высокой степени злокачественности. Поэтому относиться к НМР как к безобидной опухоли я бы не советовал.

Уникальной в онкологии особенностью лечения таких больных является внутрипузырная БЦЖ-терапия с помощью живого ослабленного штамма *Mycobacterium bovis* (вакцина БЦЖ), успешно применяющаяся с 1982 г. Более чем полувековой опыт использования подтверждает высокую эффективность и преимущество внутрипузырной БЦЖ-терапии перед внутрипузырной же химиотерапией (ХТ). В отличие от ХТ БЦЖ-терапия достоверно снижает риск не только рецидивов, но прогрессирования НМР. Так, в семи метаанализах было показано, что проведение БЦЖ-терапии после трансуретральной резекции дает лучшие результаты в профилактике рецидива НМР, чем та же операция в комбинации с ХТ или без таковой, а также что БЦЖ-терапия позволяет снизить риск прогрессирования опухоли (или по крайней мере отсрочить его).

К сожалению, как минимум треть пациентов не отвечают на БЦЖ-терапию, что подразумевает:

- БЦЖ-рефрактерность, то есть повышение стадии в течение трех месяцев после адекватно проведенного курса БЦЖ-терапии;
- персистирующий НМР высокого риска в течение 6 месяцев после курса лечения;
- рецидив НМР высокого риска после достижения состояния без заболевания в течение 12 месяцев после курса БЦЖ-терапии.

Для больных, не отвечающих на БЦЖ-терапию, уже давно ищут ей замену, причем прежде всего среди ИКТИ, а не химиотерапевтических средств. В последние несколько лет наблюдается шквал работ в этом направлении. Интенсивность наступления на НМР с использованием ИКТИ равнозначна по силе начатой еще в прошлом десятилетии атаке на метастатический рак мочевого пузыря (мРМП). Пембролизумаб, атезолизумаб, ниволумаб, ALT-803 — вот неполный список препаратов, претендующих на изменение парадигмы лечения пациентов с НМР, не ответивших на БЦЖ-терапию.

— Но почему бы больного, не ответившего на БЦЖ-терапию, не передать хирургу?

— Потому что стандартное лечение пациента с НМР очень высокого риска, не ответившего на внутрипузырную терапию, — радикальная цистэктомия. Это сложная и тяжелая

операция, значительно снижающая качество жизни больных. Многие пациенты не подходят для подобного вмешательства или отказываются от него. Основываясь на результатах исследований, показавших нарушение регуляции пути PD-1 у больных с НМР, резистентных к БЦЖ-терапии, можно предположить, что в данной ситуации будут эффективны ингибиторы анти-PD-1. Первые данные об этом были представлены в исследовании KEYNOTE-057. Оно показало частоту полного ответа (ПО — отсутствия опухоли после лечения) на уровне 39 % при наблюдении в течение 12,4 недели за пациентами с НМР, не ответившими на внутрипузырную БЦЖ-терапию.

Рак предстательной железы считается нечувствительным к иммунотерапии, но попытки модулирования иммунной системы таких больных, преимущественно на запущенных стадиях, продолжаются с определенным успехом

А вот в результатах исследования пациентов с НМР, представленных в 2019 году Arjun Balar, иммунотерапия (ИТ) применялась в комбинации с БЦЖ-терапией. Вместе с 12 внутрипузырными инстилляциями в рамках такого лечения эти больные получали внутривенно пембролизумаб в течение 24 месяцев. Первичной конечной точкой также была частота ПО. Всего в группу было включено 102 пациента, 64 % из них с карциномой *in situ*. ПО в течение трех месяцев был отмечен у 40 % пациентов. Более того, у 59 % из 41 больного с ПО в течение трех месяцев отсутствие опухоли было отмечено в среднем в течение 16,7 месяца наблюдения. А у 37 % из 15 пациентов с рецидивом после ПО не наблюдалось прогрессии до мышечноинвазивных форм.

— Можно ли вводить ИКТ внутрипузырно?

— Такая возможность при персистирующем или рецидивирующем НМР уже изучается в исследовании первой фазы в группе из 27 пациентов, но пока только для пембролизумаба.

— Как быть с опухолями мочевого пузыря, распространившимися на мышечную ткань?

— Если говорить о локализованном местнораспространенном мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (МИР), то здесь ХТ играет заметно большую роль, чем при НМР. Доказана высокая эффективность модификации известной схемы MVAC — высокодоз-

ный режим (dose dense, ddMVAC) в качестве неоадъювантной ХТ. Показано также более частое гипостадирование (в 52 % случаев при схеме ddMVAC) и полный патологический ответ (41 %) по сравнению со стандартными комбинациями: гемцитабин + цисплатин (гипостадирование в 41 %, ПО в 24 %), гемцитабин + карбоплатин (27 % и 9 % случаев соответственно).

Однако в тех же США, несмотря на то что все стандарты однозначно указывают на необходимость неоадъювантной ХТ, она проводится перед радикальным хирургическим лечением только у 19 % больных. Поэтому идет поиск альтернатив. Результаты одного из наиболее известных в этой области — исследования PURE-01 по оценке эффективности пембролизумаба в неоадъювантном режиме — показали наибольшую частоту ПО (42 %) среди всех подобных работ.

ИТ может успешно использоваться и в адъювантном лечении МИР. В исследовании CheckMate 274 назначение ниволумаба в адъювантном режиме приводило к тому, что на 25 % больше пациентов оставались излеченными в течение длительного периода наблюдения. Исследование AMBASSADOR выявило эффективность пембролизумаба в подобном режиме. Препарат значительно улучшил время контроля над болезнью вне зависимости от статуса PD-L1. Медиана безрецидивной выживаемости (МБВ) составила 29 месяцев.

В работе IMvigor011 для атезолизумаба была подтверждена эффективность синергии ИТ с операцией в виде улучшения общей выживаемости (ОВ). Также было продемонстрировано, что более 90 % больных с МИР при отсутствии циркулирующей ДНК после радикальной цистэктомии будут жить без опухоли длительное время, что говорит о необходимости более активного адъювантного лечения пациентов с выявлением циркулирующих ДНК опухолевых клеток и, наоборот, о нецелесообразности ХТ, а возможно, и ИТ пациентов, у которых такая ДНК не выявлена.

— Перейдем к иммунотерапии метастатического уротелиального рака (МУР).

— Если метастатические формы в отношении использования ИКТИ сегодня еще являются полем для исследований, пусть и перспективным, то в отношении отдаленных метастазов эти препараты все увереннее занимают ведущие позиции. Прогресс, отмеченный в последние годы в лечении МУР, во многом связан с пониманием функций сигнальных путей — мишеней для воздействия ингибиторов PD-1 и PDL-1. Работы в этой области показали повышенный уровень ДНК опухоли и стволовых клеток при МУР и выявили изменения примерно в 300 канцер-ассоциированных генах. Это свидетельствует о потенциальной эффективности ИТ у таких пациентов.



Сергей Александрович Рева, д.м.н., заведующий онкологическим отделением № 6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

И, действительно, результаты уже нескольких исследований продемонстрировали, что ИКТИ имеют достоверное преимущество в первой линии лечения пациентов с нерезектабельным и метастатическим РМП, а также не подходящих для терапии цисплатином PD-L1-позитивных больных. Напомним, что при МУР не более 5–10 % больных могут быть излечены цисплатин-содержащей ХТ, а средняя выживаемость при метастатическом процессе составляет 12–15 месяцев. При этом 50–70 % больных не подходят для терапии цисплатином из-за сопутствующих заболеваний. К тому же подобная ХТ высокотоксична, тогда как ИТ вызывает менее сильные нежелательные явления.

— Выходит, всем больным с МУР, у которых нельзя применять ХТ, иммунотерапии — зеленая улица?

— Не все так просто. Во-первых, при низкой экспрессии PD-L1 эффективность ИТ резко снижается. Поэтому, согласно рекомендациям Европейского медицинского агентства (EMA), применять чекпойнт-ингибиторы в качестве монотерапии первой линии у пациентов, которым не подходит терапия цисплатином, можно лишь при обнаружении экспрессии PD-L1. Для атезолизумаба она должна быть более 5 %, а для пембролизумаба — свыше 10 %. Во-вторых, эффективность монотерапии с применением ИКТИ все же далека от идеала. В 2021 году B.W. Labadie с соавторами представили обзор ИТ при уротелиальных опухолях, показав, что ответ на лечение одним препаратом находится в пределах 20–30 %.

— Но вы же сказали, что на этом направлении ИКТИ уверенно занимают ведущие позиции...

— Я не отказываюсь от своих слов. Но уточню, что сегодня идет активный поиск комбинаций чекпойнт-ингибиторов с препаратами других групп и друг с другом. И вот здесь получены по-настоящему обнадеживающие результаты. Например, в итальянском

(READY-CUP) и американском (PATRIOT-II) исследованиях рутинной практики, где пациентам с МУР проводилась платиносодержащая ХТ и последующая поддерживающая терапия авелумабом в отсутствие прогрессирования на фоне ХТ первой линии, ОВ насчитывала 30 месяцев. Российская клиническая практика подтверждает эти замечательные результаты. У пациентов с МУР, проходивших лечение в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина, ВБП от начала первой линии терапии составила 29 месяцев.

— **Эффективны ли комбинации ИКТИ друг с другом?**

— На конгрессе ASCO — 2023 была представлена комбинация пембролизумаба и вофатамаба. Так называется новое моноклональное антитело (МАТ), ингибитор рецептора 3-го типа фактора роста фибробластов (FGFR3). Об эффективности данного сочетания задумались после получения информации о частой встречаемости альтерации данного рецептора при уротелиальном раке. Эту альтерацию выявили как онкогенетический драйвер РМП. Следовательно, она стала рассматриваться как новая мишень для лечения пациентов с метастатическим процессом, плохо отвечающих на иммунную терапию. Мутации *FGFR3* выявляются приблизительно у 20 % пациентов с МУР. И, возможно, именно они — одна из причин низкой чувствительности этих больных к ИТ. Воздействие на рецептор FGFR3 в таком случае могло бы стать хорошей альтернативой или дополнением к лечению.

Это подтвердило исследование FIERCE-22. Комбинацию пембролизумаба и вофатамаба получали больные с МУР, у которых опухоль прогрессировала после первой линии ХТ, ее последующих линий либо рецидивировала после адъювантного лечения. Частота общего объективного ответа (ЧОО) составила 33 % в общей группе терапии вофатамабом и пембролизумабом и 43 % — в отдельной группе с доказанными мутациями рецептора FGFR3.

Онкоурологи всего мира сегодня возлагают большие надежды на применение ингибиторов FGFR3 как на первый специфический вид таргетной терапии уротелиальных опухолей. Кроме вофатамаба, ингибитора 3-го типа рецепторов FGFR, уже подтверждена эффективность инфигратиниба — ингибитора рецептора 1–3-го типов, а также и эрдафитиниба — ингибитора всех четырех типов рецептора. Такие ингибиторы PARP, как олапариб, нирапариб, рукапариб и талазопариб, также могут повышать эффективность чекпойнт-ингибиторов в борьбе с МУР (в частности, пембролизумаба). Напомню, что ферменты поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) участвуют в репарации поврежденной ДНК. Под действием ингибиторов PARP этот процесс нарушается, и онкоциты погибают.

Ну, а главным достижением последних лет в лекарственном лечении МУР считаю начало использования в терапии этой опухоли нового класса препаратов — конъюгатов МАТ с цитостатиками. Их еще называют таргетными цитостатиками, потому что они включают антитело, распознающее мишень на поверхности опухолевой клетки, а также собственно цитостатик, соединенный молекулярным мостиком (линкером) с этим антителом. После связывания МАТ с рецептором и проникновения в клетку линкер разрывается. Тогда цитостатик начинает свое действие, в итоге убивая клетку.

Я высоко оцениваю результаты завершившегося в 2024 году исследования EV-302. Пембролизумаб в сочетании с энфортумабом ведотином привел к удвоению времени ВБП (12,5 против 6,3 месяца при стандартной

платиносодержащей терапии) и ОВ (31,5 против 16,1 месяца). Энфортумаб ведотин — это конъюгат антитела и цитостатика. МАТ энфортумаб связывается с нектином-4, белком адгезии, расположенным на поверхности уротелиальных опухолевых клеток. Цитостатик ведотин разрушает сеть микротрубочек внутри опухолевой клетки.

Даже такая сверхмощная комбинация не способна помочь каждому больному с МУР, но лечение можно продолжить. По предварительным итогам исследования JAVELIN-Bladder-1004, данные пациенты могут получить пользу от стандартных режимов ХТ с последующей поддержкой авелумабом.

Другое новейшее исследование CheckMate 901 показало, что добавление ниволумаба к стандартной ХТ в первой линии терапии МУР позволяет продлить и ВБП, и ОВ. При этом частота ПО составляет 22 %, а его средняя продолжительность — 37 месяцев. Это более 3 лет для больных, страдающих раком с отделенными метастазами! Это значит, что даже при распространенном процессе сегодня уже возможно излечение от заболевания.

**Возможность внутрипузырного введения ингибиторов контрольных точек иммунитета при персистирующем или рецидивирующем немышечноинвазивном раке мочевого пузыря уже изучается коллегами в исследовании первой фазы в группе из 27 пациентов, но пока еще только для пембролизумаба**

— **Перейдем к лечению рака почки...**

— В борьбе с почечно-клеточным раком (ПКР) сегодня применяется мультимодальный подход. При метастатическом процессе — локальное лечение (радикальная или органосохраняющая операция), а при наличии метастазов — комплексная системная терапия (иногда в сочетании с локальной). Новации в терапии метастатического ПКР (мПКР) в последнее время наметились благодаря активному использованию ИТ вместе с ингибиторами PD1/PDL1 и/или CTLA4. Онкоурологи сегодня обсуждают роль ИКТИ в неoadъювантном и адъювантном режимах лечения ПКР. Ведь некоторые опухоли почки имеют большой риск повторного появления даже после их полного удаления при нефрэктомии. Признаки, которые могут свидетельствовать о большей вероятности такой беды, — размер опухоли, степень ее злокачественности и состояние лимфатических узлов.

Наиболее удачные результаты лечения получены в исследовании KEYNOTE-564. В нем тысяча пациентов с мПКР высокого риска прогрессирования после полного удаления опухоли получали пембролизумаб или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 57,2 месяца. В 2024 г. представлены преимущества изучаемого препарата не только в улучшении ВБР на 28 %, но и в увеличении ОВ — на 91 % в течение 5 лет при назначении пембролизумаба и на 86 % — в группе плацебо. Но, увы, еще более свежие данные в отношении адъювантного лечения, также представленные на ASCO — 2024, оказались менее радужными. Сразу в трех исследованиях — IMmotion010 (адъювантная терапия атезолизумабом), PROSPER (ниволумаб) и CheckMate 914 (ниволумаб с ипилимумабом) — ВБП не улучшилась.

Уже выработан четкий стандартный подход к пациентам с мПКР — определение группы риска по критериям IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) и модели

MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre). Согласно современным рекомендациям, ИКТИ входят в предпочтительные схемы лечения при любом прогнозе.

Комбинированная терапия в форматах IO-IO (два иммуноонкологических препарата) и IO-TKI (ИКТИ + ингибитор тирозинкиназы) стала основой лечения мПКР. Независимо от группы риска, прогноза, опухолевой нагрузки и общего статуса больного эффективность такого алгоритма подтверждена уже на многих тысячах больных. И вот, представьте себе, что несмотря на это (и в отличие от других онкологических заболеваний) при ПКР отсутствуют биомаркеры, позволяющие определить тактику борьбы с болезнью. Это основная сложность персонализации терапии данной опухоли, в том числе и иммунными препаратами.

— **То есть генно-инженерные препараты для борьбы с разными вариантами мПКР выбирают наугад?**

— Это не так. Онкоуролог выбирает варианты IO-IO или IO-TKI в зависимости от степени их воздействия на очаги различной локализации, потенциальных побочных эффектов, объема

метастазирования, скорости прогрессирования рака, выраженности сопутствующей патологии и прочих факторов. В итоге же выбор алгоритма лечения до сих пор главным образом основывается на выделении групп риска, как в прошлом веке. Четкие биомаркеры нам пока неизвестны, что заметно снижает эффективность лечения. Сегодня ведется активный поиск новых биомаркеров, надеюсь, уже скоро он увенчается успехом.

Вторая проблема — это иммуноопосредованные побочные эффекты. Так, в исследовании CheckMate 214 они отмечались у 93 % пациентов, получавших ниволумаб и ипилимумаб. В 35 % случаев потребовалось назначение глюкокортикоидов. Режим IO-TKI менее токсичен, а потому предпочтителен у пациентов с тяжелыми иммунными нарушениями. Но для части больных такое вынужденно назначенное лечение оказывается менее эффективным, чем если бы для них, согласно изначальному плану индивидуальной терапии, применялся алгоритм IO-IO.

Что касается иммунотерапии мПКР, она основана на двух моментах. Это иммуногенез опухолевой микросреды и ангиогенез. При различных прогнозах сейчас применяют пять комбинаций ИКТИ: ипилимумаб + ниволумаб, авелумаб + акситиниб, акситиниб + пембролизумаб, леватиниб + пембролизумаб и кабозантиниб + ниволумаб. Считается, что терапия IO-IO вызывает более длительный ответ из-за иммунной памяти. Зато режим IO-TKI предлагает ряд других преимуществ. Например, большую ЧОО. Частота первичного прогрессирования в среднем составляет 10 % при режиме IO-TKI и около 20 % — при IO-IO.

Наиболее длительное по продолжительности наблюдение эффективности ИТ при мПКР зафиксировано в исследовании CheckMate 214 (ниволумаб + ипилимумаб в сравнении с сунитинибом) с отчетом о медиане наблюдения в 55 месяцев. Столь впечатляющий результат

убедительно доказал, что комбинация двух ИКТИ предпочтительнее сунитиниба в группах промежуточного и плохого (но не в группе благоприятного) прогноза. Более того, на последнем конгрессе ASCO сообщалось уже о восьмилетней ОВ пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в исследовании CheckMate 214. Результаты самого долгого наблюдения за пациентами, получившими двойную ИТ в первой линии, свидетельствуют о ее чрезвычайно устойчивой эффективности. Более 30 % пациентов живы и спустя 90 месяцев с момента начала терапии ниволумабом и ипилимумабом. При развитии ответа медиана его длительности составляет 82,8 месяца, а у половины пациентов сохраняется контроль над болезнью через 7,5 года.

— **Применяется ли ИТ при раке предстательной железы (РПЖ)?**

— РПЖ традиционно считается нечувствительным к ИТ. Тем не менее попытки модулирования иммунной системы больного РПЖ, преимущественно на запущенных стадиях, продолжают, и определенные успехи здесь есть. Но начну с неудачных работ. Испытания ниволумаба и пембролизумаба в монотерапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мкрРПЖ) оказались безуспешными. Значит, и применения ингибиторов PD-1 как отдельных препаратов, и использования экспрессии PD-L1 в качестве маркера для установления чувствительности к блокадной терапии PD-1 недостаточно для лечения больных с такими опухолями. Зато пациенты, у которых мкрРПЖ характеризуется высокой внутриопухолевой плотностью Т-клеток CD8+, имели благоприятные ответы на антитела, нацеленные на CTLA-4 (ипилимумаб). Долгосрочное исследование пациентов с мкрРПЖ, получавших ипилимумаб, подтвердило благоприятные показатели ОВ через 3, 4 и 5 лет. Они были примерно в два-три раза выше, чем у пациентов контрольной группы, что указывает на успешность ИТ.

Как и при других опухолях, комбинация нескольких ИКТИ здесь тоже оказалась более эффективной, чем монотерапия. Так, например, блокада двойной контрольной точки оценивалась в исследовании CheckMate 650. Эффективность сочетания ипилимумаба с ниволумабом сравнивалась с монотерапией ипилимумабом и стандартной ХТ кабазитакселом. Лечение ипилимумабом и ниволумабом показало самый высокий общий уровень ответа (20 % против 12 %) и уровень ПО (5 % против 0 %) по сравнению с кабазитакселом. Это говорит о значимой клинической активности у таких пациентов. Надеюсь, что исследования новых комбинаций ИКТИ продемонстрируют еще большие успехи.

— **Что вы считаете самым крупным достижением последних лет в иммунотерапии мкрРПЖ?**

— В исследовании CONTACT-2, завершившемся в конце 2024 г., 507 больных с мкрРПЖ разделили на две группы: первая получала кабозантиниб (ингибитор тирозинкиназы) и атезолизумаб (PD-L1-ингибитор), вторая — активно используемые уже не один год антиандрогены 2-го поколения. Так вот, в исследовании CONTACT-2 после 14,3 месяца наблюдения было отмечено снижение риска прогрессирования и риска смерти на 35 % в группе кабозантиниба и атезолизумаба. У этих больных ВБП составила 6,3 месяца, а в группе антиандрогенов — только 4,2 месяца. Таким образом, комбинация ИКТИ и ингибитора тирозинкиназы оказалась пусть и незначительной, но эффективнее самой действенной на сегодня фармакотерапии РПЖ — андрогенами 2-го поколения.

Александр Рылов, к.м.н.

# Нашего полку прибыло: представительство онкологов в Российской академии наук увеличилось

Окончание, начало на с. 1

## НОВЫЙ АКАДЕМИК

По итогам голосования академиками РАН стали 84 ученых (из 86 заявленных на выборы). Среди них — **Всеволод Борисович Матвеев**, интервью с которым неоднократно публиковались в нашей газете. Избрание академиком РАН — заслуженная оценка вклада Всеволода Борисовича в развитие отечественной онкоурологии, его многолетней клинической, исследовательской и педагогической деятельности.



Научные публикации академика В.Б. Матвеева достойно представляют российскую медицину в международном онкоурологическом сообществе, а его профессионализм, научная дальновидность, преданность своему делу вдохновляют коллег и учеников. Деятельность в качестве заместителя директора по научной и инновационной работе и заведующего отделением онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, а также заместителя главного редактора журнала «Онкоурология», профессорско-преподавательская активность на кафедре урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова говорят о верности новоизбранного академика своему пути в науке и медицине, что и оценили коллеги по РАН, голосуя за его кандидатуру.

Всеволод Борисович возглавляет в качестве президента Российское общество онкоурологов (РООУ) и является заместителем председателя правления Российского общества урологов (РОУ). Он автор более 250 научных трудов, в том числе 8 монографий, учебных пособий и фильмов. Под руководством академика В.Б. Матвеева защищены 19 кандидатских и одна докторская диссертация. Он убежден, что всем врачам, не только онкологам, необходимо постоянно повышать уровень знаний в клинической и фундаментальной медицине, ведь она развивается такими темпами, что инновации 15–20-летней давности к текущему моменту зачастую уже устаревают.

Выполнив огромное число хирургических вмешательств, своей любимой операцией Всеволод Борисович считает ту, методологию которой развил его учитель — недавно ушедший из жизни академик Михаил Иванович Давыдов: «Он совершил революцию в онкохирургии, доказав, что практически всех пациентов, которых считали неоперабельными, технически можно прооперировать. Вопрос необходимости решается на мультидисциплинарном консилиуме с учетом современных возможностей лекарственной и лучевой терапии, которые также стремительно развиваются. Но роль хирургии не уменьшилась, а, напротив, возросла, потому что теперь мы способны делать то, чего раньше не могли. Можем перевести неоперабельного больного в статус операбельного с помощью предоперационной лекарственной терапии или выполнить операцию с последующей таргетной либо иммунотерапией. Одно из таких вмешательств — удаление почки с опухолевым тромбозом нижней полой вены (НПВ), когда опухоль из почки выходит в главный сосуд,

который возвращает кровь к сердцу, прорастая по НПВ и иногда заполняя сердечные камеры. Это вмешательство на стыке урологии, сосудистой и кардиохирургии. Такие сложнейшие операции сегодня у нас выполняются практически на потоке, несколько раз в неделю. Пациенты едут к нам из разных уголков не только России. Эту разработанную М.И. Давыдовым операцию мы широко внедрили в каждодневную практику. И этой операцией я горжусь».

## ЧЕТЫРЕ ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА

Членами-корреспондентами РАН стали все 165 кандидатов, заявленных на выборы, в том числе четыре онколога, которые были и остаются любимыми авторами нашей газеты. Это **Первин Айдыновна Зейналова, Александр Александрович Феденко, Константин Константинович Лактионов и Борис Яковлевич Алексеев**.

Научные исследования нового члена-корреспондента РАН **Первин Айдыновны Зейналовой** внесли значительный вклад в развитие персонализированного подхода к лечению злокачественных заболеваний крови.



Признание вклада П.А. Зейналовой в развитие отечественной онкогематологии, медицинской науки и образования стало результатом ее многолетней и разносторонней деятельности, в том числе в должности заведующей отделением онкогематологии онкологического центра «Лапино-2», профессора кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также на посту главного редактора научно-практического журнала «Онкогематология».

Избранный членом-корреспондентом РАН профессор **Александр Александрович Феденко** заведует отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал НМИЦ радиологии Минздрава России).



Он автор четырех монографий и более 130 научных работ, опубликованных в крупнейших научных изданиях России и мира. Большое внимание уделяет клинической и образовательной работе. Входит в состав экспертов Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по лечению сарком и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST), является членом Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Общества лечения опухолей соединительной ткани (CTOS). Возглавляет рабочие группы Ассоциации онкологов России (AOP) по разработке клинических рекомендаций, посвященных лечению сарком костей и мягких тканей. Вот как А.А. Феденко описывает случай сложного заболевания из собственной практики, когда удалось полностью вылечить пациента с помощью лекарственной терапии: «Таких случаев

было немало, и один из них особенно запомнился. Речь шла о редкой форме ЗНО — ангиосаркоме матки у женщины средних лет, которую привезли в крайне тяжелом состоянии. Пациентка едва могла дышать: ее легкие были практически полностью поражены метастазами. Это был почти терминальный случай. Мы начали агрессивное лечение, назначив высокодозную химиотерапию. Уже на первых этапах был достигнут впечатляющий ответ — опухолевые очаги начали уменьшаться после нескольких курсов терапии. Лечение сопровождалось серьезными осложнениями и токсичностью, что всегда трудно переносится, но мы четко видели цель. Спустя год интенсивной терапии с использованием традиционных цитостатиков мы достигли полного эффекта — все признаки заболевания исчезли. Прошло около 15 лет, и недавно я встретил ее сына, который был в Москве. Он сообщил, что у нашей пациентки все хорошо, болезнь не рецидивирует».

Достижения в области онкологии **Константина Константиновича Лактионова** также были оценены по достоинству проголосовавшими за его кандидатуру академиками РАН.



Избранный ими член-корреспондент занимает должность первого заместителя директора по лечебной работе НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также заведует химиотерапевтическим отделением № 17 того же медучреждения. Константин Константинович — инициатор создания и автор компьютерной базы данных «Рак легкого» с возможностью ее использования в многофакторном анализе. Он возглавляет Российскую группу экспертов по формированию рекомендаций (RUSSCO, AOP) в разделе «Немелкоклеточный рак легкого», а также преподает на кафедре онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в должности профессора. Автор более 146 публикаций в зарубежных и российских журналах, член RUSSCO и AOP, а также Ассоциации по изучению рака легкого (Association for the Study of Lung Cancer — ASLC). «Лечение в онкологии — это совместный путь врача и больного», — заявил Константин Константинович в одном из своих интервью, подчеркивая важную роль комплаентности пациента.

Избрание членом-корреспондентом РАН **Бориса Яковлевича Алексеева** стало признанием его вклада в развитие отечественной онкоурологии и медицинской науки в целом. Его успехи в области хирургического лечения онкологических заболеваний, научные исследования и педагогическая деятельность служат примером для многих специалистов. То же самое можно сказать о работе в качестве заместителя генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующего кафедрой онкологии Медицинского института непрерывного образования Российского био-



технологического университета, заместителя директора НИИ урологии и интервенционной радиологии — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, ученого секретаря РООУ, члена правления РОУ, члена Европейской ассоциации урологов (EAU) и Международного общества урологов, а также главного редактора научного журнала «Онкоурология» и заместителя главного редактора журнала «Онкология. Журнал им. П. А. Герцена». Член-корреспондент РАН Б.Я. Алексеев считает, что «медицина — это профессия, которая всю жизнь заставляет тебя учиться». Решение стать врачом, принятое в выпускном классе школы, было неожиданным и для родственников, и для самого абитуриента: «Я увлекался биологией, ходил на занятия клуба юных биологов при Московском зоопарке и готовился поступать на биофак МГУ. Но уже в 17 лет увлекся медициной и ни капли не жалею об этом. Помимо испытаний, трудностей и огорчений эта профессия доставляет ни с чем не сравнимую радость, когда твои усилия заканчиваются успехом — получается победить болезнь». Кстати, в кружок онкологии будущий член-корреспондент записался еще на втором курсе второго меда.

Первая операция, которую студент Алексеев увидел в абдоминальном отделении, разочаровала его. Диагностика в те времена была еще несовершенной, и нередко полную картину опухолевого процесса видели только во время хирургического вмешательства. Это был тот самый случай. Помочь пациенту уже не могли. «Сейчас таких ситуаций практически не бывает, — говорит Борис Яковлевич. — В нашем распоряжении очень много тонких и точных методов диагностики, сильно изменилась и сама хирургия. Можем работать по несколько часов, на нескольких органах одновременно, выхаживая даже очень тяжелых больных в реанимации благодаря колоссальным успехам анестезиологии. Все это подняло хирургические методы борьбы против рака на очень высокую ступень, это настоящее счастье и стимул для хирурга». На вопрос, кем он себя считает — ученым или хирургом, Б.Я. Алексеев отвечает: «В онкологии нельзя заниматься только узко хирургией как ремеслом. Это очень комплексная специальность. Моя кандидатская диссертация была посвящена новым идеям в лекарственной терапии рака мочевого пузыря, а докторская касалась уже комбинированных методов лечения рака предстательной железы, потому что именно они приносят, как правило, ожидаемый успех в лечении злокачественных новообразований. Главное в моей работе — вникать во все аспекты здоровья и состояния пациента. Ведь порой выбор методов лечения зависит не только от его болезни, но и от профессии, стиля жизни, окружения, планов на будущее. И второе, а может быть, и первое: постараться передать пациенту настрой на лечение, настрой на победу. От этого во многом зависит результат, я убедился в этом на своем немалом опыте работы в онкологии».

**Желаем новоизбранным академику В.Б. Матвееву и членам-корреспондентам РАН Б.Я. Алексееву, П.А. Зейналовой, К.К. Лактионову, А.А. Феденко дальнейших успехов, новых научных открытий, вдохновения и крепкого здоровья! Пусть каждый день приносит удовлетворение от проделанной работы, а ее результаты продолжают вдохновлять коллег и помогать пациентам!**



нетупитант/палоносетрон

**ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ**  
**ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ**  
**ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,**  
**ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,**  
**ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**  
**В ОДНОЙ КАПСУЛЕ<sup>2,6,7,\*</sup>**



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

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

**\*Краткая инструкция по применению препарата Акинзео®**

**Показания к применению:** профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванных проведением высокосиметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванных проведением умеренной химиотерапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нетупитанту, палоносетрону или к любому из вспомогательных веществ; беременность и период грудного вскармливания.

**Способ применения и дозы:** для приема внутрь. Капсулу необходимо проглатывать целиком и не вскрывать, поскольку она содержит 4 отдельных фармацевтических компонента, которые следует принимать одновременно. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за 1 час до начала каждого цикла химиотерапии<sup>1</sup>.

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

<sup>\*\*\*</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 мультицентровое, рандомизированное, параллельное, двойное-слепое, контролируемое клиническое исследование с участием 694 пациентов. Эффективность и безопасность перорального приема однократной дозы комбинации нетупитанта и палоносетрона сравнивали с однократной пероральной дозой палоносетрона у онкологических больных, проходивших курс химиотерапии, включавший цисплатин. Эффективность препарата Акинзео оценивали у 135 пациентов, которые получали однократную пероральную дозу (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг), и у 136 пациентов, которые получали перорально только палоносетрон 0,5 мг. Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение всех (0–120 ч) фаз в цикле<sup>15</sup>.

Многонациональное двойное слепое рандомизированное исследование III фазы с участием 413 пациентов, проходивших курсы высоко- и умеренно-эметогенной химиотерапии. Эффективность и безопасность перорального приема однократной дозы комбинации нетупитанта и палоносетрона сравнивали с 3-дневным режимом перорального приема Апропитанта плюс Палоносетрон, в обеих группах добавлялся дексаметазон (309 пациентов в 1 группе и 104 во второй). Всего пациенты завершили 1961 цикл химиотерапии. Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение всех (0–120 ч) фаз. Данные этого исследования являются экспериментальными.



← Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.

**Список литературы:**

1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.
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. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Version 2.0 2024 Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
7. State Register of Medicines of the Russian Federation Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>



Реклама

Распространяется по лицензии Хелсинн Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

RU-AKY-02-2024-v2-print. Одобрено: 21.03.2025

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**

# Когда финал близок: лечиться, чтобы жить, — или жить, чтобы лечиться?

К сожалению, лечение большинства больных с диссеминированными солидными «взрослыми» опухолями носит паллиативный характер, а значит, рано или поздно пациент подходит к черте, когда дальнейшая противоопухолевая терапия уже не принесет ему пользы. Вопрос в том, в какой именно момент остановиться?

**Николай Владимирович Жуков**  
Д.м.н., профессор, руководитель  
отдела междисциплинарной  
онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава  
России, доцент кафедры онкологии,  
гематологии и лучевой терапии  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член  
правления RUSSCO, Москва



**НЕ РАНО И НЕ ПОЗДНО**  
Тех, кто готов вводить противоопухолевые препараты, облучать или оперировать до последнего вздоха пациента, я практически не встречал (хотя есть и такие, но их очень мало). При этом с ситуацией, когда лечение проводилось значимо дольше, чем приносило пользу больному, мне приходилось сталкиваться гораздо чаще. Особенно характерно это для детской практики, когда онкологи/гематологи и педиатры, искренне мотивированные на куративное лечение, периодически переносят его подходы, равно как и азарт, на лечение паллиативное. Однако и во взрослой онкологии подобные ситуации не редки.

Основной вопрос, как мне кажется, не в том, останавливаться ли с терапией (очевидно, что рано или поздно придется это сделать), а в том, когда именно останавливаться. Ведь согласно многочисленным исследованиям, проведенным в разных странах, получается один и тот же результат: если предполагаемая продолжительность жизни пациента невелика (обычно речь идет о 3–6 месяцах), то активная позиция врача, проводящего попытки лекарственного или другого противоопухолевого лечения, помещающего больного в отделение интенсивной терапии для продления жизни, этой самой жизни не прибавляет, но при этом значимо ухудшает ее качество по сравнению с другой позицией: отпустить пациента пожить дома или в так называемом паллиативе (хосписе).

Но как определить, когда и не рано, и не поздно, а в самый раз остановиться в своих попытках воздействовать на опухоль и признать, что настало время лишь симптоматической терапии? Подобный вопрос не является праздным, так как несвоевременная остановка может значимо повлиять на судьбу больного. Хотя преждевременный «стоп» лишает пациента возможности получить эффективное лечение, но и переход черты целесообразности приводит к неразумному использованию небезграничных ресурсов системы здравоохранения, ненужной токсичности и потере качества жизни на фоне бесполезного для пациента лечения. Другими словами, как определить, живет наш больной благодаря тому, что мы его лечим (т.е. наше лечение продлевает его жизнь или хотя бы улучшает ее качество), или он живет благодаря биологии болезни, которая дает нам

возможность продолжать лечение, не приносящее никакой пользы: пациент живет, потому что мы его лечим, или мы его лечим, потому что он живет?

**ПРИНЦИП ПОЛЬЗЫ**  
Если при данном заболевании просто нет дополнительных опций, которые можно было бы использовать, тогда все встает на место само собой — лечить больше нечем, а значит, и незачем. Но таких заболеваний остается все меньше, да и варианты с off-label никто не отменял — в большинстве случаев при желании всегда можно найти, что применить во 2, 3, 5 или 10-й линии терапии. Если честно, я далек от идеи строго ограниченного числа линий терапии: 2 (3, 4 или 5), потом — все, домой, вне зависимости от клинической ситуации.

По итогам работы, посвященной потенциально куративному лечению местнораспространенного рака поджелудочной железы, выяснилось, что в среднем около 11 % из 17,5 месяца выживаемости, достигнутых за счет мультимодального лечения, пациент проводит в процессе этого самого лечения

Более того, я искренне уверен, что далеко не все методы лечения можно (и нужно) пропускать через исследования III фазы с общей выживаемостью (ОВ) в качестве первичной конечной точки. Многие режимы поздних линий мы с успехом внедрили и используем на основании двух фаз, не приведших к регистрации по данному показанию. Особенно это касается режимов, использующих цитостатики, вышедшие в тираж, регистрацию которых в поздних линиях, конечно, никто и никогда не будет спонсировать из чисто научного интереса и которые так и останутся off-label с точки зрения регистратора, ущербными с точки зрения апологетов доказательной медицины. Да и в силу разнообразия клинических сценариев, которое нарастает с каждой последующей линией терапии, выявить выигрыш в усредненной популяции становится все сложнее, но это не значит, что его вообще нет. Личный опыт показывает, что популяция, выигрывающая от подобного лечения, есть — пациенты с действительно глубокими и долгими ремиссиями на фоне поздних линий терапии. Но есть и другой опыт — когда после остановки лечения пациенты жили еще достаточно долго (значимо дольше, чем на фоне бесконечных попыток помочь) и не хуже, чем на его фоне, при этом не испытывая побочных эффектов терапии.

**КРАСНАЯ ЛИНИЯ**  
Вряд ли кто-то из коллег станет спорить с тем, что лечение должно проводиться лишь до той поры, пока оно приносит клинически значимую пользу конкретному пациенту — сдерживает прогрессию опухоли, уменьшает симптомы, продлевает жизнь. И, пока не доказано обратное, видя противоопухолевый эффект от используемого режима, мы предполагаем, что достигаем этих целей. Вопрос лишь в том, когда же наступает тот момент, когда ожидаемая польза терапии уже не окупает ее цену или вообще отсутствует. И кто должен этот момент определять? Тут, увы, как говорил один из ответственных работников политического фронта (не ручаюсь за дословность), проходит тонкая красная линия, которую нельзя пересекать, но о том, где конкретно она проходит, вы узнаете, только когда ее пересечете.

Как определить эту линию? Исходя из клинических рекомендаций (КР)? Наверное, но только отчасти. Беда в том, что однозначных КР об отказе от терапии не так уж и много и они, как ни странно, касаются ранних линий лечения. Например, при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) без драйверных мутаций с ECOG 3–4 КР однозначно призывают даже не начинать лечение, а сразу отправить больного «на симптоматику».

Но всегда ли мы следуем даже этим рекомендациям? А если это молодой пациент, изъявляющий осмысленное желание бороться до конца, родственники которого готовы обеспечить адекватное сопроводительное лечение? А если это не исходно ECOG 3–4, а ухудшение состояния у пациента с ALK-позитивным НМРЛ, которого мы лечили анти-ALK-терапией уже 4–5–6 лет и успели с ним сродниться, а запасы таргетных опций закончились, осталась только химиотерапия (ХТ)? А если речь идет о трех безуспешных линиях ХТ (именно безуспешных, т.е. вообще без эффекта) и попытке облучения у больного распространенным раком молочной железы с поражением только кожи и мягких тканей — да, лечение явно неэффективно, но проживет она еще долго? Остановиться, отправив домой или в хоспис, или попробовать что-то еще? «Может быть, хотя бы с психотера-

певтической целью, чтобы у пациентки не было ощущения, что ее бросили», — подумает врач, да и назначит 4-ю, а потом и 5-ю линию терапии. И, возможно, у кого-то даже добьется временного эффекта, что поддержит его в следующих подобных попытках, большинство из которых, к сожалению, будут безуспешными.

Так как же определить точку финальной попытки? Да, безусловно, есть КР, но, как было сказано выше, далеко не для всех ситуаций и далеко не универсальные (всегда имеющие исключения). Да, есть критерии (хотя тоже неоднозначные, не универсальные) определения той самой предполагаемой продолжительности жизни в 3–6 месяцев, которая является поводом для прекращения противоопухолевого лечения. Но в любом случае, если нет императивных рекомендаций, врач, принимая решение, исходит из своих представлений о добре и зле. И вот здесь, как мне кажется, кроется основная причина неадекватно позднего прекращения лечения, состоящая в мотивации к его продолжению.

- ВОЗМОЖНЫЕ МОТИВАЦИИ**
1. Раз пациент в состоянии получить лечение — значит, должен что-то получать (лечить всегда лучше, чем оставить в покое — далеко не доказанный аргумент).
  2. Если я продолжаю лечить и назначаю что-то «в дорогу», пациент умрет более спокойно, так как у него не будет ощущения, что от него отказались (увы, оно просто возникнет чуть позже — остановиться все равно придется).
  3. Родственники хотят сделать все возможное (причем не для него, а для себя — чтобы СЕБЯ нельзя было в чем-то упрекнуть, когда пациент умрет, ибо «мы сделали все, что могли»).
  4. Врачу комфортно говорить с пациентом, что все закончилось, лучше уж попробовать что-нибудь.
  5. Вдруг я сейчас откажусь от лечения, а он (родственники) обратятся в другую клинику, где пациенту все же дадут терапию и получат эффект, а я буду выглядеть глупо...

Эти мотивации кажутся мне абсолютно неправильными, так как они представлены мотивами всех сторон процесса (врача, родственников) — за исключением самого пациента. Да и мотивация, озвученная последним, иногда весьма условна (хотя, без сомнения, именно она должна быть ведущей при принятии решения). Кто-то не хочет расстраивать родственников и готов продолжить лечение, которого сам не желает, кто-то не до конца понимает реальные перспективы, а доктор не в состоянии адекватно донести их.

Есть весьма простой и нетрудозатратный путь к осмысленному (а может быть, и правильному) решению проблемы с определением места пролегания красной линии — представить, что бы выбрали в этой ситуации для себя вы сами. Не для папы, не для мамы, не для жены/мужа или близких друзей (тут тоже может включиться соображение «чтобы не в чем себя было упрекнуть»), а именно для самого себя — человека, которого вы знаете, который знает все о возможных вариантах лечения или отказа от него. Если ваш выбор будет «лечить» — смело предлагайте терапию пациенту. Но в ряде случаев вы однозначно скажете «нет», причем не только в отношении 3–4–5-й линии лечения, а, возможно, и в отношении первой. «Нет» не оправдывает ожидаемый выигрыш ожидаемых потерь. А значит, если пациент сам не настаивает на продолжении лечения, почему бы не признать, что мы больше ничего не можем сделать. Сначала себе, а потом — ему.

ОТВЕТЫ АУДИТОРИИ

Несколько лет назад мы с доктором Тимуром Митиным из отделения радиационной медицины Университета здоровья и науки Орегона (Портленд, США) вступили в заочную дискуссию на тему, вынесенную в заголовок статьи. Доктор Митин настаивал на том, что «не дать больному шанс, о котором мы не подозреваем, значит иногда раньше времени опустить свои руки и сказать пациенту, чтобы он опустил свои». Отстаивая позицию, что есть определенная точка, в которой надо бы остановиться, даже если пациент физически может перенести новую попытку лечения, спор я проиграл с разгромным счетом 24 % против 76 %. Так распределились ответы аудитории сайта RosOncoWeb на вопрос «Чья позиция вам ближе?»

Ну, проиграл и проиграл. Собственно, я не планировал возвращаться к этой теме, так как сказал, что хотел, аргументируя свою позицию. Но неожиданно все же решил вернуться к этому разговору. Не для того, чтобы привести дополнительные аргументы, а чтобы немножко похвалить себя за предвидение. Относясь серьезно к поставленной цели доказать свою правоту (а я всегда отношусь к этому серьезно), я старался найти все возможные аргументы, подтверждающие мою точку зрения. И среди этих аргументов чисто интуитивно (и достаточно эмоционально) затронул вопрос времени, которое пациент тратит на лечение, на процесс назначения и введения терапии...

Где бы ему хотелось провести короткий остаток жизни? В очереди на капельницу, перед кабинетом онколога в ожидании результатов анализов и в непростой дороге до диспансера и обратно (страдая по пути от тех самых незначимых осложнений в виде слабости, диспепсии и диареи)? Или дома с родными и любимым котом? Собственно, оказалось, что этот вопрос интересует не только меня.

Временная токсичность... Да, именно с таким ударением — время, которое пациенту прямо или косвенно приходится тратить на осуществление терапии. Термин непривычный, новый. Но, как мне кажется, совсем не лишний. Ведь, если задуматься, в чем мы измеряем основной успех нашей терапии? Во времени! В дополнительном времени жизни. Поэтому то, где пациент проводит это время и что это время крадет, — вопросы не праздные.

ВРЕМЕННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Итак, зарубежная онкологическая общественность размышляет над тем, что цена лечения рака — это не только медицинская токсичность, финансовые расходы, но и время, которое тратит на лечение пациент. Тратит не только на сам процесс получения терапии (если речь идет о парентеральном введении препаратов), но и на дорогу до клиники и обратно, ожидание приема доктора, анализов, на борьбу с побочными эффектами и на другие процессы, прямо или косвенно связанные с лечением. Все больше зарубежных онкологов

приходят к заключению, что это также тема, которая должна обсуждаться с пациентами, когда решается вопрос о проведении лечения. Так, по мнению Arjun Gupta, MD, онколога, специализирующегося на лечении гастроинтестинальных опухолей в Университете Миннесоты (США), пациенты, получающие последние линии паллиативной терапии, могут проводить каждый четвертый день своей жизни в занятиях, связанных с обеспечением лечения. С учетом того, что средний выигрыш во времени жизни от него обычно составляет 2–3 месяца, может получиться, что как раз это время пациент и тратит на получение терапии.

Оказывается, информация о том, как пациент проводит свое время в процессе лечения, очень хорошо изучена, например, в кардиологии и некоторых других областях медицины, однако в онкологии подобные исследования до недавних пор практически отсутствовали. И это при том, что соотношение времени, выигранного за счет терапии, и затраченного на ее получение даже на интуитивном уровне далеко не в пользу лечения.

Доктор Arjun Gupta опубликовал в одном из номеров *Journal of Clinical Oncology* статью

об изучении временной токсичности по результатам завершенных клинических исследований. Более того, этот вопрос изучается не только в отношении паллиативного лечения поздних линий, но и в отношении потенциально куративных опций с не очень большим выигрышем. Так, по итогам работы, посвященной потенциально куративному лечению местнораспространенного рака поджелудочной железы, выяснилось, что в среднем около 11 % из 17,5 месяца выживаемости, достигнутых за счет мультимодального лечения, пациент проводит в процессе этого самого лечения.

Безусловно, эти данные не должны быть поводом для отказа пациентам в проведении подобной терапии, если, по мнению врача, она принесет им пользу. Но задуматься об этом, принимая решение — лечить или не лечить, все же нужно. Хотя важно это и в связи с другой причиной, которую мы тоже отчасти излагали ранее: возможно, далеко не все визиты в клинику являются обязательными и целесообразными. Вероятно, можно легко заменить их различными цифровыми сервисами, сохранив пациенту время для тех активностей, которые для него действительно важны.

Статья подготовлена по материалам и с разрешения редакции сайта Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) RosOncoWeb, которые выходили в рубрике «Новости онкологии» 09.03.2022 г.: <https://rosoncowsite.ru/news/oncology/2022/03/09/> и 26.09.2022 г.: <https://rosoncowsite.ru/news/oncology/2022/09/26/>

НОВОСТИ

# Сказка о потерянном времени

Лечение онкологических заболеваний может отнимать часы, дни, недели и месяцы драгоценного времени. Тратится оно на дорогу до онкологического центра, на ожидание приема у кабинета онколога, решение непредвиденных проблем. А времени этого у больного, в зависимости от вида и стадии злокачественного новообразования (ЗНО), может быть совсем немного.



СВЕРИМ ЧАСЫ

«Оценка временных затрат на противораковые препараты, одобренные на основе сравнения с лучшим поддерживающим лечением: поперечный анализ» — так называется исследование временной токсичности, выполненное командой доктора медицинских наук Виная Прасада из Калифорнийского университета (Сан-Франциско, США), итоги которого были опубликованы в Medscape. Результаты данной работы позволяют рассматривать временные затраты на все, что связано с лечением онкологического пациента, как неблагоприятный фактор. По данным исследования была названа конкретная цифра потери времени: оказалось, что больные со ЗНО тратят около 16 часов в месяц на мероприятия, связанные с терапией основного заболевания.

«Почему знание этой информации так важно? — задается вопросом Винай Прасад. — Время — ценный ресурс для онкологических пациентов, особенно когда у них заканчиваются варианты лечения. Оно тратится на поездки к врачу, ожидание приема, инъекции и капельницы, анализы, прохождение рентгенографии, томографии, УЗИ, устранение побочных эффектов терапии и другие

дела. Финансовое бремя, связанное с лечением ЗНО, активно изучается специалистами на протяжении многих лет, важность этой темы очевидна всем. Однако затраты времени больного на терапию исторически недооценивались. А ведь они могут свести на нет тот выигрыш в выживаемости, который пациент получает в итоге лечения. Предпринимая данное исследование, мы хотели привлечь внимание коллег к этим проблемам, дать количественную оценку подобным потерям, обосновать необходимость рассмотрения так называемой временной токсичности в качестве побочного эффекта при лечении ЗНО».

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2009 по 2022 год Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило 13 препаратов для лечения метастатического рака различных локализаций, которые сравнивались с препаратами для поддерживающей терапии.

Основываясь на протоколах исследований, наблюдениях в онкологических клиниках и опросах пациентов, выполнявшая анализ команда специалистов подсчитала время, ко-

торое больные, участвовавшие в активных группах лечения в этих работах, тратили на мероприятия, связанные с исследованием, включая физические и клинические обследования, поездки в онкоцентры, оценку состояния опухоли, инфузии препаратов (если таковые были) и прохождение анкетирования о своем состоянии.

КЛЮЧЕВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Авторы исследования пришли к выводу, что в целом при метастатическом ЗНО наилучший поддерживающий уход — это наблюдение, паллиативная помощь на дому или в хосписе с минимальным временем, затрачиваемым на получение лечения. В девяти исследованиях было отмечено среднее увеличение общей выживаемости (ОВ) на 2,1 месяца, а в 12 работах выживаемость без прогрессирования (ВБП) в среднем возросла на 1,6 месяца. При этом пациенты, проходившие активное противоопухолевое лечение, в среднем тратили 15,8 часа в месяц на мероприятия, связанные с исследованием.

Больше всего времени занимали поездки к онкологу (5,3 часа в месяц), за ними следовали сопутствующие мероприятия, связанные

со здоровьем (консультации смежных специалистов, реабилитация и т.д.) и осуществляемые вне рабочего времени (4,7 часа в месяц), а также всевозможные обследования (4 часа в месяц). Выяснилось, что большинство лекарств принимались больными перорально, поэтому время, затрачиваемое на их введение, было минимальным.

Эти без малого 16 часов пациент тратил не одномоментно в течение суток — они распределялись как минимум на 4–5 дней в месяц, что приводило к уменьшению числа дней без лечения в домашних условиях. Авторы исследования подчеркивают, что 16 часов в месяц — это, скорее всего, сильно заниженная цифра, поскольку она не учитывает время, затраченное на устранение нежелательных явлений терапии. Кроме того, данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что частота посещений клиники пациентом в обычной жизни выше, чем при проведении клинических испытаний. Вот почему так важно учитывать временную токсичность, принимая решение о дальнейшем лечении пациента с метастатическим ЗНО.

Ирина Ковалева

# Таргетная терапия рака молочной железы: революции и эволюция

В последние четверть века в таргетной терапии (ТТ) рака молочной железы (РМЖ) достигнуты значительные успехи благодаря бурному развитию молекулярной биологии. Лечение РМЖ эволюционирует в сторону более персонализированного подхода, основанного на молекулярном профиле опухоли пациентки. О потрясающих успехах последних лет в борьбе со всеми подтипами РМЖ рассказывает доктор медицинских наук Мона Александровна Фролова, ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

— Все началось с тамоксифена, ставшего первым орудием ТТ в нашем арсенале. Этот селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER), конкурентно связывающийся с ними в клетках РМЖ, улучшает выживаемость больных независимо от функции яичников. В исследованиях 1970-х у женщин в постменопаузе частота ответа на лечение достигала порядка 50–70 % при наличии в опухоли ER и рецепторов прогестерона (PR). Напротив, у тех, кто имели ER/PR-отрицательные опухоли, частота ответа составляла менее 10 %. У пациенток с сохраненной функцией яичников на фоне пятилетней терапии риск рецидива снижается на 41 %, риск смерти от РМЖ — на 34 %. В дальнейшем появились другие препараты гормонального действия — ингибиторы ароматазы, фулвестрант, а уже в нашем веке возникли 4 класса препаратов для ТТ люминального HER- РМЖ, особенность которого состоит в наличии в опухоли рецепторов к эстрогенам и/или прогестерону. Это делает ее чувствительной к гормональной терапии. Речь идет об ингибиторах mTOR, циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6), PI3K и, наконец, AKT.

Активация сигнального пути PI3K-AKT-mTOR является важным механизмом эндокринорезистентности. Внутриклеточный протеин mTOR регулирует широкий спектр процессов, включая синтез белка, клеточный цикл, выживание клеток и метаболизм. Мишенью ингибиторов mTOR становится серин/треониназная протеинкиназа. Она опосредует пролиферацию и выживание клеток через рецепторы тирозинкиназы, включая HER2. Ингибитор mTOR эверолимус стал первым новым таргетным препаратом для лечения ER+/HER2- РМЖ.

В 2012 году FDA одобрило эверолимус в сочетании с эксеместаном для терапии распространенного HR+/HER2- РМЖ, основываясь на результатах исследования BOLERO-2. Оно показало, что добавление эверолимуса к стероидному ингибитору ароматазы эксеместану у больных ER+/HER2- метастатическим РМЖ после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы увеличивает медиану выживания без прогрессирования (ВБП) с 4,1 до 11 месяцев.

**— А как действуют ингибиторы CDK4/6?**  
— Воздействие на путь циклинзависимых киназ 4 и 6 — это совсем другая стратегия таргетной эндокринной терапии РМЖ. CDK 4/6 играют центральную роль в фосфорилировании белка ретинобластомы (pRb) — супрессора опухоли, дисфункционального при некоторых тяжелых формах злокачественных новообразований (ЗНО). Фосфорилирование pRb позволяет клетке перейти от фазы G1 к фазе S в клеточном цикле. Усиление фосфорилирования pRb было продемонстрировано в клетках РМЖ, устойчивых



**Мона Александровна Фролова**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

к гормонотерапии. Такие препараты, как рибоциклиб, абемациклиб и палбоциклиб (все зарегистрированы в РФ), представляют собой малые молекулы, которые могут ингибировать путь CDK 4/6, останавливая клеточный цикл и приводя к апоптозу опухолевых клеток.

**— У PI3K-ингибиторов тоже свои особенности в борьбе с РМЖ?**  
— Разумеется. Приблизительно 40 % случаев HR+/HER2- РМЖ ассоциированы с активирующими мутациями в гене PIK3CA в опухоли, вызывающими гиперактивацию каталитической субъединицы p110α фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и определяющими устойчивость к эндокринной и химиотерапии, коррелируя с неблагоприятными клиническими исходами. Алпелисиб является ингибитором PI3K с активностью в клеточной культуре и в моделях ксенотрансплантатов опухолей. Наличие мутаций PIK3CA положительно коррелирует с чувствительностью к этому классу препаратов. FDA одобрило алпелисиб в сочетании с фулвестрантом для лечения распространенного HR+/HER2- РМЖ с мутациями PI3KCA у женщин в постменопаузе на основании положительных результатов исследования SOLAR-1, где алпелисиб практически удвоил ВБП до 11 месяцев по сравнению с контрольной группой, в которой женщины получали плацебо и фулвестрант.

**— И, наконец, вы назвали AKT-ингибиторы...**  
— AKT является ключевым узлом сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) — AKT (протеинкиназа B) — белок PTEN (фосфа-

таза с двойной субстратной специфичностью). Сигнальный путь AKT (PI3K-AKT) — это внутриклеточный каскад, один из универсальных для большинства клеток человека. Он отвечает за уход от апоптоза, выживание, рост, пролиферацию клеток, метаболизм в ответ на внеклеточные сигналы. Ключевыми белками здесь являются PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа) и AKT (протеинкиназа B). Гиперактивация данного пути происходит примерно в половине случаев ER+/HER2- РМЖ посредством активирующих мутаций в генах PIK3CA и AKT1 и инактивирующих изменений в PTEN.

Капивасертиб — низкомолекулярный ингибитор всех трех изоформ AKT. Лечение капивасертибом в сочетании с фулвестрантом значительно увеличило ВБП и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с монотерапией фулвестрантом у больных в постменопаузе с распространенным ER+/HER2- РМЖ, которые ранее получали эндокринотерапию. В ноябре 2023 г. FDA одобрило капивасертиб в комбинации с фулвестрантом для пациенток с распространенным HR+/HER2- РМЖ и одной или несколькими альтерациями PIK3CA/AKT1/PTEN после прогрессирования по крайней мере на одном режиме эндокринотерапии.

**— Важнейшее направление таргетной терапии РМЖ — анти-HER2 ориентированное лечение.**  
— Этот магистральный путь противоопухолевого лечения HER2-положительного РМЖ предполагает использование моноклональных антител (MAT) и ингибиторов тирозинкиназы. Начнем с антител. Открытие в 1980-х трастузумаба — MAT, которое ингибирует внеклеточный домен рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2), — рассматривается как начало новой эры в таргетной терапии РМЖ и солидных опухолей в принципе. Напомним, что HER2 — это трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который опосредует клеточную пролиферацию, выживание, дифференциацию, ангиогенез, инвазию и метастазирование. Гетеродимеризация HER2 с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR/HER1) приводит к фосфорилированию тирозина, что инициирует активацию внутриклеточных сигнальных путей.

В 1987 году D.J. Slamon и его коллеги первыми связали амплификацию гена HER2 с исходами заболевания при РМЖ. Они сообщили об амплификации HER2 в 28 % проанализированных первичных опухолей, обнаружив связь с более высоким риском рецидива и смерти. Эти результаты дали четкое обоснование для разработки агентов против HER2. Первым среди них стал трастузумаб — гуманизированное MAT, направленное против внеклеточного эпитопа HER2, одобренное для клинического применения в 1989 году. Связывание трастузумаба с HER2 вызывает снижение регуляции рецептора, подавляя пролиферацию и выживаемость

злокачественных клеток с повышенной экспрессией HER2. На основании результатов исследования H0648g трастузумаб получил в 1998 г. одобрение FDA на использование в сочетании с паклитакселем в качестве терапии первой линии для метастатического HER2+ РМЖ. И уже в нашем веке началось изучение трастузумаба при ранних стадиях РМЖ в качестве адъювантной терапии.

В работе BCIRG-006 оценивалась эффективность добавления трастузумаба к стандартным антрациклиновым и неантрациклиновым режимам адъювантной терапии. Включение в нее трастузумаба значительно увеличило безрецидивную и общую выживаемость как при пятилетнем, так и при десятилетнем анализе. Наконец, в 2006 г. FDA утвердила этот препарат в качестве адъювантной терапии раннего HER2+ РМЖ. Скажу без преувеличения, что появление трастузумаба имело революционное значение в изменении естественного течения HER2+ РМЖ.

После успеха трастузумаба появились всего два новых средства этой группы: пертузумаб (начало 2000-х) и маргетуксимаб (начало 2010-х). Из них только первое зарегистрировано в РФ, второе увеличивает ВБП всего на месяц. В отличие от трастузумаба, который связывается с доменом IV и вызывает деградацию HER2, пертузумаб связывается с доменом II и блокирует гетеродимеризацию HER2 с HER3. Комбинация пертузумаба и трастузумаба, также известная как двойная анти-HER2-блокада, к которой добавляется и химиотерапия (ХТ), оказалась более действенной, чем применение этих средств по отдельности. Была также продемонстрирована высокая эффективность двойной анти-HER2-блокады в нео- и адъювантном режиме.

**— Ингибиторы тирозинкиназ, созданные еще в 2000-х годах, — другая важная группа препаратов в борьбе с РМЖ.**  
— Первый ингибитор тирозинкиназы, одобренный для лечения РМЖ, лапатиниб, конкурентно ингибирует EGFR и HER2, вызывая селективную остановку роста и апоптоз в клеточных линиях РМЖ с повышенной экспрессией HER2. В исследовании EGF100151 изучалась эффективность лапатиниба в сочетании с капецитабином для второй линии терапии распространенного HER2+ РМЖ, который прогрессировал на фоне таксанов, антрациклинов и трастузумаба. Медиана ВБП составила 4,4 месяца при применении только капецитабина и 8,4 месяца — при использовании комбинации лапатиниба и капецитабина. На основании этих данных FDA в 2007 г. одобрило лапатиниб в сочетании с капецитабином в качестве терапии второй линии для лечения распространенного РМЖ. В дальнейшем лапатиниб изучался в комбинации с эндокринотерапией, трастузумабом, различными цитостатиками и в качестве двойной ТТ

с трастузумабом. Эти режимы и сегодня широко используются в клинической практике.

Лапатиниб уже давно зарегистрирован в нашей стране в отличие от двух других ингибиторов тирозинкиназы: нератиниба и тукатиниба. Нератиниб — это необратимый пан-HER-ингибитор. Он дополнительно индуцирует деградацию этих рецепторов. Сравнение эффективности нератиниба с трастузумабом в сочетании с паклитакселом для пациентов с распространенным РМЖ, не получавших химиотерапию, не обнаружило разницы в ВБП между группами нератиниба и трастузумаба. В исследовании ExteNET (2017) женщины со II–III стадиями HER2+ РМЖ, завершившие адъювантную терапию трастузумабом, получали нератиниб или плацебо непрерывно в течение одного года. Через два года после рандомизации нератиниб имел значительное преимущество в отношении выживаемости без инвазивного заболевания. Оно сохранялось и при пятилетнем анализе со значительным преимуществом по сравнению с плацебо. По результатам этой работы нератиниб оказался единственным ингибитором тирозинкиназы, одобренным FDA для ранней стадии заболевания с применением в течение года после адъювантной терапии трастузумабом у пациенток с ER+/HER2+ РМЖ и высоким риском рецидива.

Что касается тукатиниба, это селективный ингибитор HER2 с HER2-опосредованной цитотоксичностью. Визитной карточкой данного лекарства может быть работа HER2CLIMB, где оценивалась эффективность тукатиниба в третьей линии лечения распространенного HER2+ РМЖ при прогрессировании после терапии трастузумабом, пертузумабом и трастузумабом эмтанзином. Пациентки получали либо тукатиниб, либо плацебо в комбинации с капецитабином и трастузумабом. Тукатиниб значимо увеличил медиану ВБП — на 2,2 месяца, а медиану ОВ — на 4,5 месяца по сравнению с плацебо. Причем преимущество тукатиниба в отношении ВБП и ОВ наблюдалось у пациенток с исходным поражением ЦНС. На основании положительных результатов этого исследования FDA одобрило тукатиниб в сочетании с капецитабином и трастузумабом для больных с распространенным HER2+ РМЖ и прогрессирующим во время или после анти-HER2 терапии.

— **Очередным прорывом в лечении солидных опухолей, в том числе РМЖ, стало появление препаратов с принципиально новым механизмом действия, а именно конъюгатов «антитело — цитостатик».**

— Их уже создано несколько. Первым в начале 2010-х гг. появился трастузумаб эмтанзин, или T-DM1. Это конъюгат трастузумаба с производным мейтанзина — цитостатиком, стабилизирующим микротрубочки. Трастузумаб распознает HER2+ опухолевые клетки, соединяется с HER2-рецептором, после чего комплекс «антитело — рецептор» интернализуется в клетку путем эндоцитоза, а активный метаболит DM1 высвобождается путем протеолитического переваривания антитела. Такое сочетание позволяет противоопухолевым препаратам проникать непосредственно в HER2+ клетки, минимизируя токсическое воздействие на здоровые ткани.

Приведу примеры двух работ. Исследование EMILIA продемонстрировало, что у пациенток с прогрессирующим распространенным HER2+ РМЖ или рецидивом после лечения раннего рака в результате использования трастузумаба эмтанзина значительно выше, чем при использовании лапатиниба и капецитабина, оказались как ВБП (9,6 и 6,4 мес), так и ОВ (больше на 4 месяца).

**Молекулы дерукстекана, проникшие в опухолевую клетку и убившие ее, высвобождаясь, могут проникать в соседние злокачественные клетки, поражая и их тоже. Этот уникальный механизм получил название «эффект свидетеля»**

Работа KATHERINE показала преимущество T-DM1 и в адъювантной терапии по сравнению с трастузумабом у больных с резидуальной опухолью после неoadъювантного лечения. Выживаемость без инвазивного заболевания через 3 года после начала такой терапии составила 88 % в группе трастузумаба эмтанзина и 77 % в группе трастузумаба. Также были продемонстрированы значимые различия в ОВ: 89,1 % в группе трастузумаба эмтанзина и 84,4 % в группе контроля.

— **Эксперты высоко оценивают результаты лечения трастузумабом дерукстеканом.**

— И это вполне заслуженная оценка. Трастузумаб дерукстекан (T-DXd) — это конъюгат антитела трастузумаба с цитостатиком — ингибитором топоизомеразы I дерукстеканом. Он отличается мощным «эффектом свидетеля», что делает его действенным средством для опухолей с гетерогенной и низкой экспрессией HER2. Речь тут вот о чем. Молекулы дерукстекана, проникшие в опухолевую клетку и убившие ее, высвобождаются из нее и могут проникать в соседние злокачественные клетки даже без экспрессии HER2, поражая и их. Этот уникальный механизм и получил название «эффект свидетеля». Для борьбы с опухолью очень полезно, что среди уничтоженных «свидетелей» обязательно оказываются злокачественные клетки, в которые данное анти-HER2 антитело вовсе даже не целилось. То есть достаточно даже низкой экспрессии HER2, чтобы препарат попал в клетку опухоли, а дальше «эффект свидетеля» делает свое дело. Подобный эффект был доказан. Эффективность T-DXd при опухолях с низкой экспрессией HER2 (HER2-low) оказалась достаточно высокой. Низкая экспрессия HER2 — это экспрессия уровня 2+ по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования в сочетании с отрицательным результатом FISH или экспрессия уровня 1+ также по результатам ИГХ-исследования.

В работе DESTINY-Breast04 было доказано, что у больных с HER2-low метастатическим РМЖ, уже получивших 1–2 линии терапии, медиана ВБП составила 9,9 мес против 5,1 мес в группе терапии по выбору врача (TBB). Медиана ОВ также была значимо выше в группе T-DXd — 23,4 мес против 16,8 мес в группе TBB. По результатам данного исследования в 2022 году FDA одобрило T-DXd для лечения пациенток

с распространенным HER2-low РМЖ, ранее получавших терапию, либо тех, у кого развился рецидив заболевания во время адъювантной ХТ или в течение 6 месяцев после ее завершения.

В исследовании DESTINY-Breast01 медиана ОВ предлеченных пациенток с HER2+ метастатическим РМЖ, ранее получавших лечение тра-

стузумабом эмтанзином после назначения им трастузумаба дерукстекана, достигла 29,1 мес. После таких выдающихся результатов последовали исследования, в которых оценивалась эффективность препарата в более ранних линиях лечения. В исследовании DESTINY-Breast02 было установлено, что применение T-DXd у больных, получивших ранее терапию трастузумабом эмтанзином, по сравнению с TBB увеличило:

- частоту объективного ответа (69,7 % против 29,2 % в группе сравнения);
- медиану ВБП (17,8 мес против 6,9 мес);
- медиану ОВ (39,2 мес против 26,5 мес).

Что такое 39,2 месяца? Это продление на три с четвертью года жизни женщины с метастатическим РМЖ, уже получившей несколько линий терапии! Думаю, комментарии тут излишни. По результатам исследований DESTINY-Breast FDA в 2019 г. присвоило T-DXd статус терапии прорыва и предоставило ускоренное одобрение препарата женщинам с неоперабельным или метастатическим HER2+ РМЖ, получившим ранее 2 или более режима анти-HER2 терапии. А в 2022 г. FDA одобрило трастузумаб дерукстекан для лечения рецидивирующего или рефрактерного РМЖ после анти-HER2 терапии.

До начала 2020-х у нас не было таргетных препаратов для терапии одного из самых неблагоприятных подтипов РМЖ — тройного негативного (ТНРМЖ). Прорыв в его лечении наступил только благодаря созданию сацитузумаба говитекана, нового конъюгата «антитело — цитостатик». Антитело здесь направлено против антигена поверхности клеток трофобласта человека (TROP2). Этот гликопротеин активно экспрессируется в карциномах и связан с пролиферацией и инвазией. Цитостатик SN-38 в составе сацитузумаба говитекана представляет собой тот же активный метаболит, который генерируется пролекарством под названием иринотекан. Благодаря конъюгации SN-38 с анти-TROP2-антителом цитостатик доставляется в опухолевые клетки. Здесь весь комплекс интернализуется и гидролизуемый линкер расщепляется, высвобождая активное лекарство. В исследовании ASCENT назначение сацитузумаба говитекана женщинам с распространенным ТНРМЖ привело к более чем трехкратному увеличению

медианы ВБП (с 1,7 до 5,6 мес) и удвоению ОВ с 6,7 до 12,1 мес. На основании этих данных FDA в 2021 г. одобрило применение сацитузумаба говитекана при ТНРМЖ после двух или более линий терапии.

— **Наследственный РМЖ с мутациями в BRCA1/2 также непросто в лечении...**

— В ТТ таких опухолей уже со второй половины 2010-х годов успешно применяют ингибиторы поли-(АДФ-рибоза)-полиполимераз (PARP), препараты патогенетического лечения. PARP 1 и 2 являются активными участниками репарации ДНК. Эти ферменты катализируют поли-АДФ-рибозилирование, один из видов посттрансляционной модификации белков. Белки BRCA 1 и 2 также активно участвуют в репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Было показано, что опухоли с мутациями BRCA 1/2 особенно чувствительны к ингибированию PARP, что приводит к хромосомной нестабильности и апоптозу опухолевых клеток. К применению при BRCA-ассоциированном РМЖ одобрены два PARP-ингибитора: олапариб и талазопариб. В исследовании III фазы OlympiAD олапариб показал заметный выигрыш по сравнению со стандартной монокимиотерапией: медиана ВБП составила 7,0 против 4,2 мес. По результатам этой работы в 2018 г. FDA одобрило олапариб для лечения пациенток с патогенными наследственными мутациями BRCA1/2 и HER2- метастатическим РМЖ, которые получали ХТ в неoadъювантном, адъювантном режиме или по поводу метастатического заболевания.

На конец 2024 года для лечения РМЖ в мире были зарегистрированы 16 таргетных препаратов из 8 различных классов. И этот список будет увеличиваться. Ведь уже изучаются инновационные лекарства, нацеленные на совершенно новые мишени, как и новые комбинации с уже известными агентами. Наиболее значимыми разработками в области ТТ, изменившими судьбу больных РМЖ, стало внедрение в практику анти-HER2-препаратов и ингибиторов CDK4/6, которые в содружестве с другими противоопухолевыми средствами превратили метастатический РМЖ из заболевания с весьма ограниченными сроками жизни в хронический процесс с длительным течением. И, самое главное, трастузумаб улучшил прогноз больных ранним раком! Постепенно и другие виды ТТ включаются в стандартные подходы к лечению РМЖ: больные метастатическим ER+/HER2- подтипом выигрывают от назначения ингибиторов mTOR, PI3K, которые в комбинации с эндокринотерапией уже стали стандартом более поздних линий лечения. Одобрение сацитузумаба говитекана изменило долгую и грустную историю терапии ТНРМЖ, где единственным терапевтическим вариантом долгое время была ХТ с весьма скромными результатами. Одобрение ингибиторов PARP для пациентов с мутациями BRCA1/2 — пример дальнейшей персонализации лечения больных РМЖ. Таргетная терапия РМЖ прошла большой путь от амбициозной цели до ощутимого воздействия на исходы лечения больных и будет развиваться в дальнейшем.

Вадим Кириллов, к.м.н

|                                                                                                 |                                                                                                                           |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Онкология Сегодня<br>№ 2 (62) 2025                                                              | Руководитель проекта:<br>Строковская О. А.                                                                                | АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ<br>115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15.<br>Тел.: +7 (499) 929-96-19. E-mail: abv@abvpress.ru<br>abvpress.ru | РАСПРОСТРАНЕНИЕ<br>По подписке. Бесплатно.<br>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.<br>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. |
| УЧРЕДИТЕЛЬ<br>ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»<br>Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович | Выпускающий редактор:<br>Ковалева И.В.                                                                                    | ПЕЧАТЬ<br>Типография ООО «Юнион Принт»<br>Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1<br>Тираж 5000 экз. Заказ № 251454                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| РЕДАКЦИЯ<br>Главный редактор: Жуков Николай Владимирович<br>Шеф-редактор: Камолов Б. Ш.         | Корректор: Бурд И. Г.<br>Дизайн и верстка: Степанова Е. В.<br>Директор по рекламе: Петренко К. Ю.<br>petrenko@abvpress.ru |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



# ГРУППА КОМПАНИЙ «ПРОМОМЕД» В ОНКОЛОГИИ ЭТО:

## НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

## ПОИСК НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

10%

оборота компании - ежегодные вложения  
в исследования и разработки

30%

разрабатываемой продукции -  
инновационные препараты

> 45

регистрационных  
удостоверений  
в онкологическом  
портфеле компании



Полный цикл фармацевтического  
производства - от молекулы до готовой  
лекарственной формы

> 30

лекарственных средств  
для терапии онкологических  
заболеваний в коммерческом  
доступе



Высокое качество продукции,  
соответствующее стандартам GMP



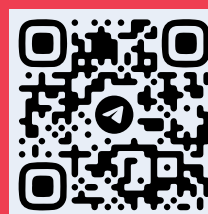
СООБЩИТЬ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ ЯВЛЕНИИ ИЛИ ЗАДАТЬ ВОПРОС МОЖНО  
ОДНИМ ИЗ СЛЕДУЮЩИХ СПОСОБОВ:

Позвонить по телефону  
«Горячей линии»  
Фармаконадзора:  
8 (800) 222-95-63

Заполнить форму на сайте  
[https://promomed.ru/  
services/farmakonadzor](https://promomed.ru/services/farmakonadzor)

Электронная почта:  
[hot\\_line@promomed.pro](mailto:hot_line@promomed.pro)

Горячая линия поддержки  
в Телеграм



ООО «ПРОМОМЕД РУС»  
Россия, г. Москва, 129090  
Проспект Мира, д. 13 стр. 1  
+7 (495) 640-25-28  
[reception@promomed.pro](mailto:reception@promomed.pro)