



# Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ДЕКАБРЬ 2022 № 6 (51)

## слово редактора



**Николай Владимирович  
ЖУКОВ**

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

### Дорогие коллеги!

Мы прожили непростой 2022 год вместе и по-прежнему лечим своих пациентов, находя в этом радость и смысл жизни. Пусть так и остается! Ну, а газета по мере сил старается нам в этом помочь. В текущем номере много информации о различных аспектах нашей профессиональной жизни. Вы сможете ознакомиться с основными положениями лекции памяти Н.Н. Блохина, прозвучавшей на очередном, XXVI, Российском онкологическом конгрессе, который, к счастью, несмотря на очевидные трудности, состоялся и прошел с не меньшим (если не с большим), чем обычно, успехом. Лекция, посвященная эволюции лечения рака почки от однотипной хирургии к настоящей персонализированной терапии, позволяет осмыслить пройденный путь и наметить векторы развития.

Глубокий анализ ситуации в отечественной онкологии содержится в интервью ярославского коллеги — Н.В. Кислова. В нем хорошо прорисованы проблемы в области организации нашего здравоохранения, а как обстоят дела в этом плане за пределами РФ, читайте в следующем выпуске газеты. Вернулись мы и к проблемам организации отечественного канцер-регистра: о них много говорится на разных уровнях, но найти реальное решение тут никак не удастся.

Коллеги, надеюсь, что завершающий номер года не разочарует вас. А от себя хочу пожелать, чтобы уходящий год забрал все плохое, что в нем произошло или перешло в него из прошлых лет (например, проблему с канцер-регистром), а вы продолжили оставаться в нашей непростой, но очень интересной и нужной специальности.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРСЕНАЛ

# Прогресс в лечении рака как золото Клондайка

О том, как сегодня развивается лекарственная терапия злокачественных новообразований (ЗНО) цитостатиками, гормональными, таргетными, иммуноонкологическими препаратами, а также конъюгатами моноклональных антител с цитостатиками, рассказывает кандидат медицинских наук Даниил Львович Строяковский, заведующий отделением химиотерапии московской городской онкологической больницы № 62.

— Как развиваются основные классы противоопухолевых препаратов и что благодаря этому прогрессу меняется в лечении ЗНО?

— Поговорим о цитостатиках. Появившиеся еще в начале 1940-х и насчитывающие сегодня уже свыше 100 различных наименований цитостатики были, есть и будут основным элементом противоопухолевой лекарственной терапии, а также самым большим классом онкологических лекарств.

Развитие и усовершенствование этого класса противоопухолевых препаратов практически остановлено. Но каждый месяц выходят новые публикации, посвященные различным аспектам применения цитостатиков в комбинациях с препаратами других классов. Напри-



мер, оценивается эффективность новых комбинаций цитостатиков с таргетными или иммуноонкологическими препаратами. Рассматривается возможность назначения различных сочетаний в адъювантной или неадъювантной терапии,

предлагаются алгоритмы выбора цитостатика с наименьшей токсичностью для онкологического пациента с коморбидным кардиологическим или иным заболеванием.

К сожалению, все еще остаются без ответа и достаточно важные вопросы, решение которых, надеюсь, сделает химиотерапию определенных ЗНО более эффективной. Например, нет клинических исследований, нацеленных на поиск стандарта 1-й линии химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы (РМЖ). Мы видим, что химиотерапия сама по себе перестала быть интересна большинству фармпроизводителей. Разработка новых цитостатиков не ведется уже примерно 10 лет после выхода на рынок таких препаратов, как эрибулин, трабектедин и винфлунин.

Потому-то никакие новые цитостатики давно уже не регистрируются. Правда, есть одно исключение. Препарат лурбинектедин зарегистрирован на Западе для лечения мелкоклеточного рака легкого. Но это не полностью оригинальный препарат: речь идет о модификации цитостатика трабектедина, применяемого уже 16 лет для лечения диссеминированных сарком мягких тканей и рака яичников.

— То есть никаких серьезных сдвигов в цитостатической терапии опухолей вы не предвидите?

— Сказал бы осторожнее. Прорывы еще могут быть, хотя они и маловероятны, а если все же случатся, то уже не будут столь масштабными, какими для онкологии прошлых

Окончание на с. 2 ▶

## НОВОСТИ

# И снова циркадные ритмы: хорошо забытое старое или новый уровень понимания?

Новообразования молочной железы активнее выделяют циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) по ночам, а сами ЦОК в ночное время более агрессивны. Это «неожиданное» открытие, о котором в июне 2022 года рассказал британский журнал Nature (одно из старейших и наиболее авторитетных естественно-научных изданий), сделал Никола Ачето (Nicola Aceto), профессор молекулярной онкологии Швейцарского федерального технологического института, расположенного в Цюрихе. На самом деле вопросы циркадных ритмов в онкологии исследовались уже очень давно, однако новые технологии исследований (определение ЦОК), похоже, дают нам дополнительные объективные доказательства того, что связь между временем дня и поведением опухоли все же существует.

### БИОЛОГИЧЕСКИЙ БУНТ

Суточные (циркадные) ритмы называют биологическими часами организма. Циклические колебания интенсивности различных биологических процессов, связанных со сме-

ной дня и ночи, лежат в основе жизнедеятельности всех органов, тканей и клеток организма. Нарушение циркадных ритмов ведет к развитию десинхроноза — рассогласованию слаженности метаболичес-

ких процессов, протекающих в клетках, что может быть одной из причин их злокачественного перерождения. Во всяком случае, в ряде экспериментальных исследований и клинических наблюдений было показано, что у работающих в ночную смену повышается риск развития злокачественных новообразований (ЗНО).

До сих пор считалось, что в результате своей малигнизации после соответствующих мутаций бесконтрольно делящиеся клетки перестают подчиняться биологическим часам и что ЦОК выделяются в кровь и лимфоток из первичного очага равномерно в течение суток.



Однако Никола Ачето с коллегами показали, что во время сна этот процесс идет примерно в 4 раза активнее, а сами клетки становятся более агрессивными, чем днем.

### МЕЖДУ ТИГРОМ И ДРАКОНОМ

Чтобы выяснить, как циркадные ритмы могут влиять на онкогенез и метастазирование, профессор Никола Ачето собрал образцы крови у 30 женщин с раком молочной

Окончание на с. 3 ▶

# Прогресс в лечении рака как золото Клондайка

◀ Окончание, начало на с. 1

десятилетий оказалось, скажем, открытие групп препаратов платины, таксанов и антрациклинов. Видимо, нас еще ждут новые «нишевые» истории, такие как регистрация лурбинектедина. Все это позволит незначительно улучшить лечение, но не повысить принципиально его эффективность, и то лишь для небольших категорий наших больных.

— Не в том ли причина застоя, который переживают цитостатики, что они отличаются слишком неспецифичным, «не-таргетным» эффектом, а создать принципиально новые средства данного класса, которые бы действовали на опухолевую клетку более адресно, просто невозможно?

— Да, это существенная причина. Но есть и другая. Предвидя, что новые цитостатики будут иметь лишь очень ограниченный спектр применения, фармкомпания, как я уже говорил, теряют к ним интерес. Их вывод на рынок может оказаться невыгодным, поскольку потребность в таких средствах небольшая, соответственно и сбыт будет небольшим, поэтому прибыль не окупит затрат на разработку лекарств. Ведь цитостатики — препараты относительно несложной химической структуры. Поэтому поставить на них столь же высокую цену, как на новый таргетный или иммуноонкологический препарат, нельзя.

— Что бы вы сказали о гормональных противоопухолевых препаратах?

— А вот здесь ситуация гораздо интереснее. Примерно с середины прошлого десятилетия идет волна вывода на рынок новых, все более действенных гормональных препаратов для лечения рака двух желез: молочной и предстательной (функции которых по сравнению с другими эндокринными органами наиболее существенно связаны с внешней гормональной стимуляцией).

Для терапии рака предстательной железы (РПЖ) появились таблетированные антиандрогены 2-го поколения, такие как энзалутамид, апалутамид, даролутамид. Лечение основных типов данной опухоли (гормоночувствительного, гормонорезистентного, неметастатического и метастатического РПЖ) без этих препаратов сегодня уже немыслимо.

Для рака молочной железы (РМЖ) после долгих лет стагнации, когда в арсенале химиотерапевта были только тамоксифен, ингибиторы ароматазы и фулвестрант, сегодня с высокой долей вероятности будут зарегистрированы инновационные гормональные препараты — так называемые селективные деградаторы эстрогенового рецептора. Эти препараты работают при наличии мутации гена, кодирующего белковую молекулу рецептора. В результате подобной мутации часто развивается гормонорезистентность опухоли молочной железы, из-за чего гормональные препараты перестают работать. Деградаторы эстрогенового рецептора преодолевают резистентность мутировавшего рецептора.

— А что можно сказать об эволюции таргетных препаратов?

— Здесь мы видим определенное развитие, но едва ли революционного характера. Его основной двигатель — обнаружение все новых молекулярных мишеней — сигнальных путей, которые можно заблокировать таргетным препаратом, остановив онкоге-

нез. Думается, сегодня такой прогресс наиболее заметен в создании новых средств для терапии рака легкого и меланомы, а также целого ряда других опухолей.

Приведу только один пример. Наконец-то мы смогли подобрать инновационными таргетными препаратами к онкогену *KRAS*! Напомню, что этот ген является внутриклеточной частью сигнального каскада *EGFR*, это один из ключевых онкогенов семейства *RAS* (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*). Продуктом гена *KRAS* является белок, играющий ключевую роль в *RAS*-зависимом сигнальном пути, который регулирует скорость деления клеток, их дифференцировку и способность к выжива-

жеству, они способны помочь все меньшему числу больных. Создававшиеся раньше препараты имели достаточно широкий спектр применения, поскольку мутации, против которых они разрабатывались, как бы лежали на самой поверхности среди всех повреждений генома. То есть эти мутации были самыми частыми, очевидными для данных опухолей, а потому и выявлялись прежде всего при фундаментальных исследованиях этих типов рака.

Теперь же нам приходится «закапываться» все глубже и глубже в сигнальные пути, измененные в результате мутаций. И мы начинаем понимать, что все последующие мута-

— Ситуация здесь все же не столь удручающая. Таргетные генно-инженерные средства являются гораздо более дорогостоящими, чем химиопрепараты. Поэтому фармкомпаниям все еще могут получить прибыль от внедрения в практику нового таргетного лекарства, даже зарегистрированного для лечения редкого типа ЗНО. Поэтому производители пока не теряют интерес к таргетным препаратам столь заметно, как к химиопрепаратам.

Сегодня намечилось и такое направление в разработке новых таргетных средств, как поиск молекул, которые преодолевали бы резистентность к уже применяемым лекарствам этого класса. Прорывов по итогам таких работ вряд ли стоит ждать, но здесь возможны перспективные находки.

— Развитие иммуноонкологической терапии идет более энергично, чем таргетной?

— Ситуации весьма похожи, увы! Фундаментальными препаратами, которые сделали иммуноонкологическую терапию одним из важнейших трендов современного лечения ЗНО, стали ингибиторы PD-1 и PD-L1. Они вскрыли крупнейший пласт нозологий, в процессе борьбы с которыми мы теперь можем заметно продлить жизнь наших пациентов.

Сегодня уточняются ниши, где работают уже используемые иммуноонкологические препараты, улучшается качество их применения, выявляются новые эффективные комбинации ингибиторов контрольных точек с препаратами других классов. Исследования становятся все более заточенными на понимание прогностических групп. Улучшается прогнозирование наступления либо ответа на лечение, либо резистентности. Словом, идет серьезная и очень полезная для наших пациентов отработка нюансов практического применения препаратов. Развитие иммуноонкологической терапии не останавливается и в том смысле, что постепенно появляются все новые ингибиторы PD-1 и PD-L1.

Но я не думаю, что в ближайшее время появится столь же мощный плацдарм для лекарственного наступления на ЗНО, как тот, который образовался благодаря внедрению в практику пембролизумаба, ниволумаба, ипилимумаба, атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба — «первенцев» этого класса. Например, среди больных меланомой около 30 % получают пользу от ингибиторов контрольных точек. А вот чтобы защитить иммунотерапией оставшиеся 70 %, потребуются создание лекарств иного механизма действия, чем ингибиторы PD-1 и PD-L1, которые каким-то другим способом отнимут у опухолевой клетки способность прятаться от иммунной системы так, чтобы та не смогла распознать и убить ее.

Очень надеюсь, что такие механизмы однажды откроют. На их основе, возможно, появятся средства иммунотерапии с принципиально новым механизмом действия. Но более вероятно, что здесь повторится история с золотом Клондайка. Драгоценный металл на поверхности уже выбрали. Дальше ценой все больших затрат по мере развития инновационного иммуноонкологического лечения можно будет обеспечить с каждым новым шагом уже не новые 30 % больных, если мы обратимся к той же меланоме, а, например, 5–10 % пациентов.



” Цитостатики отличаются слишком неспецифичным, «не-таргетным» эффектом, а создать принципиально новые средства с более адресным воздействием на опухолевую клетку просто невозможно

нию. Частота встречаемости миссенс-мутации (замена глицина на цистеин, G12C) в гене *KRAS* при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) достигает 14 %. До 2020 года, несмотря на четыре десятилетия поисков, ни один анти-*KRAS* препарат не показал своей эффективности и не был внедрен в клиническую практику. Мутация этого гена считалась полностью неизлечимой.

И только в конце 2020 года FDA присвоило статус прорывной терапии препарату сотрорасиб для лечения больных местнораспространенным и метастатическим НМРЛ с мутацией *KRASG12C* на основании результатов исследования CodeBreak 100 trial. При медиане наблюдения примерно год контроль роста опухоли был достигнут у 80,6 % пациентов. Медиа выживаемости без прогрессирования (МВБП) достигла 6,8 мес.

Уже в марте 2021 года были обнародованы результаты нового исследования KRYSTAL-1. Оно продемонстрировало эффективность при НМРЛ еще одного высокоселективного перорального ингибитора *KRASG12C* — адграсиба. Таким образом, даже мутация гена *KRAS* перестала быть барьером для таргетной терапии.

К сожалению, развитие таргетной терапии сегодня все заметнее теряет динамику. Количество ежегодно выводимых на рынок лекарств этой группы постепенно снижается. При этом спектр применения вновь разрабатываемых препаратов все сильнее су-

зится, которые мы выявим, чтобы подобрать против них новые таргетные препараты, будут все более редкими, «нишевыми», и находить их будет все труднее.

Например, при аденокарциномах легкого мутация гена *EGFR* встречается примерно в 15–30 % случаев (в зависимости от этнической группы пациента), мутация *ALK* — примерно в 7 %, а «таргетируемая» мутация в гене *KRAS*, о которой говорилось чуть выше, может встречаться в 14 % случаев НМРЛ. Против этих мутаций создан ряд таргетных препаратов, успешно применяемых на практике. А сейчас исследователи ищут мутации, встречающиеся в 0,5–1,0 % случаев этого рака.

Развитие таргетной терапии я бы сравнил с историей добычи золота в Клондайке. В 1897 году, уже через несколько месяцев после начала легендарной золотой лихорадки, один из кораблей, которые доставили первые грузы из Клондайка в Сан-Франциско, привез более тонны золота. Его было так много, потому что оно доставалось очень легко: золотоискатели брали золото буквально голыми руками с самой поверхности речного дна. А сегодня то же количество драгоценного металла может извлечь лишь крупный золотодобывающий рудный комбинат северной Аляски, где работают сотни людей и машин.

— Значит, в разработке средств таргетной терапии наступает такой же застой, какой мы наблюдаем у цитостатиков?

**— Что скажете о новом классе препаратов — конъюгатах моноклональных антител с цитостатиками?**

— Да этот класс вовсе не новый! Еще в 1999 году началось создание первого подобного препарата — гемтузумаба озогомицина. Собственно, и все другие лекарства этого класса называются таргетными цитостатиками, потому что включают антитело, распознающее свою мишень на поверхности опухолевой клетки, а также цитостатик, соединенный молекулярным мостиком (линкером) с этим антителом. После связывания антитела со своим рецептором и проникновения в клетку линкер разрывается. Тогда цитостатик начинает свое действие, в итоге убивая клетку. Из-за высокой токсичности судьба гемтузумаба озогомицина оказалась очень сложной. Он был зарегистрирован в США еще в 2000 году. Затем регистрация была отозвана, регистрационное удостоверение изменено, но последовал новый отзыв. Препарат вернулся на рынок только в 2017 году.

В 2011 году FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США), а через год и Европейское агентство по лекарственным средствам зарегистрировали еще один таргетный цитостатик — брентуксимаб ведотин — для лечения лимфомы Ходжкина. Лекарство включает гуманизированное моноклональное антитело, специфичное к антигену CD30 на поверхности опухолевых клеток, к которому посредством чувствительного к протеазам линкера присоединен цитостатик монометил уристатина E, мощный ингибитор тубулина.

А еще через два года (сразу в США, Евросоюзе и РФ) был одобрен для лечения РМЖ трастузумаб эмтанзин. В молекуле этого препарата объединены трастузумаб, действующий против HER2-чувствительных опухолей, и эмтанзин — цитостатик, препятствующий митозу и способствующий апоптозу клеток опухоли. Как и гемтузумаб озогомицин, брентуксимаб ведотин и трастузумаб эмтанзин показали хорошие, но не прорывные результаты в лечении лейкоза и РМЖ.

Наконец, в 2019–2021 гг. в США, Японии и Евросоюзе был одобрен для терапии неоперабельного или метастатического HER2-положительного РМЖ и метастатической HER2+ аденокарциномы желудка первый из таргетных цитостатиков уже второго, более современного поколения — трастузумаб дерукстекан. Так называется конъюгат анти-HER2 моноклонального антитела трастузумаба и цитостатика дерукстекана, ингибитора топоизомеразы.

После связывания с рецепторами HER2 антитело усваивается клеткой, неся с собой связанный с ним дерукстекан, после чего тот отделяется от антитела и нарушает способность опухолевой клетки вносить структурные изменения в ДНК и реплицировать ее во время деления. В результате такого повреждения генома клетка погибает.

Я выделил трастузумаб дерукстекан в отдельную группу таргетных цитостатиков 2-го поколения, потому что есть важные отличия в механизме их действия. Молекулы дерукстекана, проникшие в клетку и убившие ее, могут затем освобождаться из нее и проникать в соседние клетки, поражая и их. Этот уникальный механизм уже получил название «эффект свидетеля».

Для нашей борьбы с опухолью очень полезно, что среди «убитых свидетелей» обязательно оказываются клетки, в которые вовсе не «целилось» данное анти-HER2 антитело.

Почти все опухоли гетерогенны, и они могут не иметь вообще ни одного рецептора к нашим лекарственным антителам. Но при этом в них могут быть задействованы еще незнакомые нам сигнальные пути. Вот эти клетки и способен уничтожать дерукстекан за счет «эффекта свидетеля».

В обсуждаемых нами препаратах нового поколения увеличилась и нагрузка каждого конъюгата цитостатиками. В лекарствах первого поколения их было 3–4 на каждое антитело, а теперь это число удвоилось, в результате чего противоопухолевый эффект трастузумаба дерукстекана оказался гораздо сильнее, чем у средств первого поколения.

В клиническом исследовании трастузумаба дерукстекана участвовали женщины с метастатическим HER2+ РМЖ, которые уже получили много линий химиотерапии, в том числе трастузумаб эмтанзин. Трастузумаб дерукстекан фактически стал для них 6-й линией терапии. На фоне лечения этим препаратом медиана ВВП достигла 19 месяцев. Уже и это был превосходный итог для больных, которые перед развитием резистентности на последнюю линию терапии испробовали целый арсенал противоопухолевых средств. Но представьте себе, что даже среди таких пациенток удалось выделить еще и подгруппу «сильно перелеченных». И вот у них трастузумаб дерукстекан показал эффект, ставший, на мой взгляд, одной из самых ярких сенсаций в онкологии 2020-х годов. На 29 месяцев — почти два с половиной года — выросла в этой подгруппе медиана ВВП на фоне терапии трастузумабом дерукстеканом.

**— Какое дальнейшее развитие возможно для таргетных цитостатиков 2-го поколения?**

— В отношении подобных иммуноконъюгатов уже начался бум создания и вывода на рынок новых и новых лекарств. Он окажется очень продуктивным и продвинет далеко вперед лечение многих нозологий. Достаточно долго именно этот класс будет оставаться основным вектором прогресса в лекарственной онкологии.

**— Но потом и этот класс потеряет свой наступательный потенциал, останется лишь тактическое развитие, небольшие улучшения...**

— Все верно, поскольку, как я уже сказал, опухоли очень гетерогенны и способны задействовать множество механизмов выживания, причем достаточно разноплановых. Вот почему останется немало опухолевых клеток, устойчивых одновременно ко всем пяти классам препаратов, о которых мы поговорили.

**— А видите ли вы на подходе еще какой-то класс новых препаратов?**

— Пока не вижу, к сожалению. Но однажды он будет открыт, а за ним последуют и другие. В этом у меня нет сомнений.

**— Есть ли сегодня успехи в развитии генетической терапии ЗНО, от которой ждут столь многого?**

— Я вижу много интересных идей и новых подходов к лечению в развитии этого направления, но пока еще на экспериментальном этапе. Мне кажется, что ни один из этих подходов еще не готов к тому, чтобы в ближайшем будущем стать основой для первого исследования с участием пациентов.

Роман Кириллов, к.м.н.

# И снова циркадные ритмы: хорошо забытое старое или новый уровень понимания?

◀ Окончание, начало на с. 1

железы (РМЖ) в «час тигра», то есть в 04.00, и в «час дракона» — в 10.00. Первая цифра соответствует фазе покоя, а вторая — активности. При этом более 78 % всех циркулирующих опухолевых клеток выделили из образцов, полученных во время фазы покоя. Мало того что ЦОК в 4 утра было больше, оказалось, что они еще и делятся быстрее, а значит, имеют более высокий потенциал метастазирования по сравнению с циркулирующими опухолевыми клетками, которые попадают в кровоток днем и, по словам автора исследования, «лишены метастатической способности».

Аналогичные результаты профессор Никола Ачето получил и в исследованиях на серии мышинных моделей. Правда, с учетом того, что мыши спят днем и бодрствуют ночью, закономерность здесь была обратной: до 88 % ЦОК обнаруживались в крови экспериментальных животных в светлое время суток, и метастатический потенциал этих дневных клеток оказался значительно выше, чем ночных.

Выяснилось также, что часы появления ЦОК в крови и лимфе регулируют ключевые гормоны циркадного ритма (мелатонин, тестостерон и глюкокортикоиды), а инсулин отвечает за интенсивность пролиферации опухолевых клеток в зависимости от времени суток. Хотя собственные (внутренние) биологические часы у клеток опухоли и сломаны, внешние сигналы со стороны вышеперечисленных гормонов и сигнальных молекул они прекрасно воспринимают.

**НОЧНАЯ ТЕРАПИЯ**

По мнению автора исследования, полученные данные свидетельствуют о необходимости забора материала для биопсии, анализа крови на ЦОК и назначения лечения пациенткам с РМЖ в наиболее оптимальное время. Но речь не идет о том, например, чтобы рекомендовать онкологическим больным меньше спать и дольше бодрствовать, дабы помешать активной генерации ЦОГ в фазу отдыха. «Проблема тем сложнее, — говорит профессор Никола Ачето, — что в некоторых случаях пациенты, которые мало спят, чаще и быстрее погибают от ЗНО. То есть дело не в том, чтобы свести сон к минимуму, — механизм, связывающий суточные ритмы и метастазирование, более сложен и требует дальнейшего изучения».

Комментируя результаты этой работы, профессор Марлин Мейерс из онкологического центра при Нью-Йоркском университете согласилась с тем, что полученные данные могут иметь немало клинических последствий: «Наиболее очевидный вывод, который следует из публикации в журнале Nature, касается влияния времени суток, когда проводится лечение, на его эффективность. Однако возможные преимущества терапии пациенток ночью необходимо соотносить с негативной ролью прерывания нормального цикла сна и бодрствования. В любом случае внедрить переход на терапию в ночные часы в клиническую практику будет непросто. Открытым также остается вопрос: все опухоли ведут себя подобным образом или только РМЖ?»

Ирина Ковалёва

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

## МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONC today

**Что включает ONCOTODAY?**

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

Доступна также десктопная версия

Реклама

# Успехи и проблемы специальности. Взгляд из Ярославля



— Сколько врачей и каких специальностей работают сегодня в онкологической службе Ярославской области?

— Наша служба включает головное учреждение третьего уровня — ОКОБ, а также два центра амбулаторной онкологической помощи, онкологические кабинеты в медицинских организациях города и области. Всего в этих учреждениях занято чуть менее 140 онкологов и 20 радиотерапевтов. Коллектив больницы достаточно молодой — средний возраст примерно 40 лет. Работающих пенсионеров мало.

— В конце октября на одном из популярных в Ярославской области интернет-порталов 76.ru я прочитал о катастрофической нехватке кадров в регионе — почти 1,5 тыс. врачей, в первую очередь узких специалистов, и других медработников! Дефицит усугубляется тем, что докторов начали забирать на СВО. Насколько действительно ощутима сейчас нехватка медицинских кадров, особенно в вашей профессиональной сфере?

— Кадровый дефицит в нашей области, особенно в районах, — это острейшая проблема нашей службы. Не хватает гораздо больше, чем шести специалистов. В районах часто работу онколога выполняет совместитель — хирург или другой врач, конечно, с соответствующим сертификатом, хотя необходим именно отдельный специалист. В Ярославле тоже наблюдается недостаток кадров в районных поликлиниках, но здесь все-таки проблема стоит не так остро, а в нашей больнице она практически отсутствует.

— Действует ли сейчас в области программа «Земский доктор»?

— Формально она продолжает работать. Но эффект от нее далек от желаемого. Кстати, осенью 2022 года в 20 регионах страны финансирование программы было сокращено, потому что в России врачи (особенно такие специалисты, как онкологи) неохотно едут в глубинку. В чем тут дело — объясню на примере нашей службы.

Самое главное, что не устраивает молодого онколога на новом месте, — он не может самореализоваться, так как в силу условий, в которых ему приходится работать, неспособен качественно лечить больных. Хуже всего обстоит дело с необходимым объемом обследования пациентов с подозрением на новообразование. Когда нет возможности без дополнительных больших организаци-

онных усилий обеспечить своевременное прохождение больным необходимых методов диагностики, это сильно демотивирует специалиста.

К тому же существенно девальвировалась компенсация в 1 млн руб., которую врач еще с 2012 года получает в рамках программы «Земский доктор». Эта программа красиво выглядит только «сверху», а «снизу» молодой доктор, приступивший к работе, например, в центральной районной больнице (ЦРБ), нередко сталкивается с негативным отношением к нему коллег. Доктора-старожилы недовольны тем, что они, в отличие от «новосела», не получали никаких добавочных материальных благ за десятилетия своей работы в районе, в течение которых они были вынуждены освоить 2–3 новые врачебные специальности, чтобы хоть как-то «закрыть» кадровый дефицит. Помню случаи, когда молодые онкологи уезжали из района сразу после того, как заканчивался их контракт по программе «Земский доктор», а то и еще раньше, выплатив полученную компенсацию.

направлению, чтобы затем вернуться на работу в свои регионы, таких выпусков хватило бы нам для покрытия кадрового дефицита. Но особого желания работать районным онкологом у специалистов после окончания ординатуры нет.

— Вас устраивает уровень подготовки этих врачей?

— Чаще всего — да. Большое значение имеет индивидуальное стремление молодого врача

Николаевич Малашенко. Совместными усилиями 6–7 специализирующихся в онкологии ординаторов мы можем учить качественно, буквально «штучно», помогая им восполнять пробелы именно в тех направлениях профессии, где они недобрали знаний или опыта. Внимательно приглядываемся к этим докторам и оставляем в ОКОБ тех, кто нас больше устраивает.

Обычно будущие онкологи активно осваи-

” Когда нет возможности без дополнительных больших организационных усилий обеспечить своевременное прохождение больным необходимой диагностики, это сильно демотивирует специалиста

— Откуда чаще всего к вам приходит пополнение? В Ярославском государственном медицинском университете есть кафедра онкологии. Значит, этот вуз и готовит специалистов для вашей службы?

— Каждый год 6–7 молодым ординаторам вручают на этой кафедре сертификаты онкологов. Даже с учетом того, что среди них бывают врачи из соседних областей, получающие у нас образование по целевому

овладеть тонкостями профессии и новыми знаниями. За два года ординатуры по специальности «онкология» сотрудники кафедры, где молодой врач получает теоретическую подготовку, вместе с коллективом нашей больницы, где доктор набирается практического опыта, дают ему вполне достаточный багаж знаний, чтобы в итоге появился грамотный химио- или радиотерапевт, уже способный лечить самостоятельно. Подготовка хирурга-онколога — процесс более сложный и тоже во многом зависящий от индивидуальных качеств обучающегося.

У нас хороший контакт с коллегами по кафедре, которой заведует профессор Виктор

вают знания. Но практически каждый год встречаются и негодные ординаторы. Меня очень беспокоит, что таких «двоечников» не единицы. Они ничему как следует не научились в студенческие годы. Столь же халатно относятся и к образованию в ординатуре, но при этом они достаточно сообразительны, чтобы усвоить какой-то минимум медицинских сведений, что позволяет им сдавать экзамены и соответствовать тем формальным и неэффективным критериям оценки качества знаний, которые приняты в нашей системе образования. Я глубоко убежден, что оценки «3» (удовлетворительно) в медицинском университете быть не должно.



Современные методы работы ярославские онкологи обсуждают на научных круглых столах в областном департаменте здравоохранения

Никаких попыток реформировать данные критерии не делается. В итоге, по-моему, персональные особенности сегодня решают практически все в образовании онколога, да и любого другого российского врача. Если человек стремится стать хорошим специалистом, вуз ему в этом поможет. Но он никак не помешает получить диплом тому, кому дело врача безразлично и кто окажется в медицине случайным, лишним персонажем.

Общий же недостаток наших ординаторов-онкологов — это плохое знание английского языка. Они не умеют читать без словаря статьи в периодической медицинской литературе. А я считаю, что нелегально представить себе успешного в лечебной практике онколога, неспособного свободно читать первоисточники. Это серьезный недостаток нашего высшего медицинского образования, которое не может серьезно доучить английскому студента после уроков в школе, да и не считает нужным проверять уровень его знаний даже в ординатуре.

#### — Как дальше складывается профессиональный и карьерный рост молодого онколога в вашей службе?

— Такой рост весьма проблематичен в районном звене, где молодым специалистам, как я уже рассказывал, трудно себя реализовать и где они работают неохотно. Наша больница хорошо оснащена, и возможностей для самореализации здесь больше.

Одно из определяющих условий профессионального роста специалиста — большое количество практической работы, которой у нас хоть отбавляй. Но крайне важно соблюдать разумный баланс между объемом практической работы и наличием времени на теоретическую подготовку.

Нам очень не хватает одаренных молодых специалистов, у которых золотые руки и светлые головы. И если в службе появляется такой врач со «светящимися глазами» и горением к работе, то его обязательно заметят и откроют перед ним все дороги. Но, с другой стороны, если доктор хочет работать спокойно, без каких-то дополнительных усилий, ему никто не мешает так и прожить до пенсии рядовым онкологом.

#### — А что бы вы могли рассказать о материальном росте?

— Тут все сложнее. Официальных возможностей такого роста практически нет. «Голую» ставку молодого онколога в нашем регионе мне стыдно даже озвучивать, настолько она низка. Но с учетом всех возможных совмещительств, которыми пользуются наши врачи, их зарплаты возрастают. Для хирурга, радио- и химиотерапевта это соответственно 100, 80 и 60 тыс. руб. Хирургам неплохую прибавку к зарплате приносит оказание высокотехнологичной медицинской помощи, которая оплачивается отдельно. Но количество квот все же ограничено, а практически все виды «больших» хирургических вмешательств в онкологии попадают в категорию высокотехнологичных. Надбавки же за стаж, категорию, ученую степень у нас символические — они не превышают в общей сумме 10 тыс. рублей.

На мой взгляд, никаких официальных рычагов поощрения онколога в зависимости от качественных показателей его работы, как и работы любого российского врача, в нашем государственном здравоохранении нет. Более того, очерченные категории доктора получают практически автоматически в зависимости от растущего стажа. Напротив, система штрафов и снятий финансовых средств с уч-



Виктор Николаевич Малашенко, заведующий кафедрой онкологии Ярославского государственного медицинского университета

реждений здравоохранения в условиях работы в ОМС разработана предельно четко.

В 2012 г., одновременно с программой «Земский доктор», Минздрав ввел такое новшество, как «эффективный контракт». Считалось, что эта реформа даст возможность материально поощрять работников, добившихся лучших показателей. Эффективный контракт в здравоохранении был задуман как особая форма трудового договора с медработником, в котором детализированы такие положения, как его трудовая функция, условия получения основного заработка и премиальных выплат из средств ОМС, стимулирующие работу повышенного качества. Но в результате эта инициатива превратилась в ненужные в системе практического здравоохранения формальные отчеты.

Чисто техническая причина, почему внедрение эффективного контракта оказалось безрезультатным, заключается в том, что у нас нет буквально ни одного сколько-нибудь объективного показателя качества работы врача. А о тех, что существуют на бумаге (например, отсутствие жалоб со стороны пациентов), по-моему, и говорить смешно. Были выдуманы и другие подобные показатели, нисколько не отражающие качества работы врача. Чтобы все это оформить, приходится заполнять целые кипы документов.

Но есть причина и стратегическая. Еще первые советские больницы были нацелены на поддержание принципа социальной справедливости, но отнюдь не на «выплатывание» лучших врачей. Согласно этому принципу было бы неправильно тратить деньги на премии «докторам-отличникам», ведь выиграть от их работы смогут далеко не все больные. Значит, правильнее такие премии не выплачивать, а сберечь эти рубли для среднего улучшения здравоохранения. Сегодня, спустя уже столетие после становления советской семашковой медицины, этот принцип уравнил справедливости по-прежнему главенствует в нашем здравоохранении.

#### — Был такой советский анекдот: нарком здравоохранения Семашко попросил Сталина повысить зарплату врачам. Но тот отказался со словами: «Хороших врачей народ прокормит сам, а плохие нам не нужны».

— Если так было заявлено на самом деле, то это предельно циничное высказывание: дескать, государству нет дела ни до пациентов, ни до врачей. Пусть народ разбирается сам, как считает нужным. В России ценность человеческой жизни всегда была низкой, поэтому и низкая зарплата врача на протяжении десятилетий вполне объяснима.

#### — Согласен, что цинично, Николай Викторович. Только ведь жизнь диктует свои законы. Проработав отлично многие годы и увидев, что за свою работу они получают копейки, ваши лучшие врачи уедут в Москву, а то и за границу, переквалифицируются, перейдут в коммерческие онкологические клиники. А у кого-то «светящиеся глаза» потускнеют, онколог станет равнодушным к работе.

— Все не так просто. За последнее время в Москву от нас уехало не так много онкологов, за границу — вообще никто. В нашей области нет частных онкологических клиник, так как нет достаточного количества желающих получить дорогостоящее противоопухолевое лечение за свои средства. Есть консультативные кабинеты в частных клиниках, но подобная смена места работы, если речь идет о переходе на полную ставку, грозит онкологу снижением профессионального уровня. В коммерческой амбулаторной онкологии нет того объема практики и ее сложности, как, например, в областном онкологическом диспансере.

К счастью, у наших врачей есть много способов легитимной подработки. Например, участие в клинических исследованиях позволяет химиотерапевтам значительно повысить свои доходы и одновременно вырасти профессионально (правда, все зарубежные компании по понятным причинам с этого года перестали открывать новые исследования и набирать новых пациентов в текущие протоколы). Также никто не запрещает врачам совмещать работу в ОКОБ и коммерческих клиниках или оказывать платные услуги в нашей больнице.

Если же говорить о наших лучших онкологах, которые заработали себе доброе имя и о которых обязательно узнает от других больных любой ярославец, которому поставлен диагноз ЗНО, то здесь будет действовать так называемый принцип народной тропы. Принимать или нет благодарность от пациента — решает сам врач в зависимости от своих жизненных и моральных принципов. И это решение находится в серой зоне, на пересечении моральных и правовых аспектов.

Время от времени в различных профессиональных и общественных кругах возникает тема легитимности «благодарности» врачу. Если государство самоустраивается от решения этого вопроса, то система «хороший врач — плохой врач — пациент» вынуждена саморегулироваться по принципу анекдота, который мы уже упоминали.

#### — Многие ли ваши коллеги посвящают себя научной работе? И каким образом они чаще всего занимаются последипломным образованием?

— Научкой занимается небольшое количество наших врачей. Стремление сделать из российской медицины экономически эффективную отрасль привело к тому, что интенсивность работы онколога возросла более чем вдвое. Какая уж тут наука! Если же говорить об участии моих коллег в клинических исследованиях, то это научной работой в полной мере назвать нельзя, в том числе и из-за невозможности публикации полученных данных.

Система непрерывного медицинского образования (НМО) вызывает много вопросов. На мой взгляд, колоссальные усилия по ее внедрению не привели ни к чему качественно новому. Одна система сменилась другой, к которой можно тоже относиться достаточно формально. Конечно, самообразованием занимаются большинство моих коллег,

но, к сожалению, не все врачи интересуются медициной, некоторые просто «работают не на работе», и реальных способов изменить данную ситуацию практически нет.

Многие онкологи понимают, что чтение свежих зарубежных статей по клинической и фундаментальной онкологии — это незаменимый способ самообразования. Но английский, как я уже говорил, часто хромает. Тогда читают с гугл-переводчиком. При этом некоторые нюансы могут теряться, но лучше так, чем вообще не читать, тем более что в последнее время качество автоматического перевода возросло.

#### — А вы сами откуда получаете самую полезную, по вашему мнению, информацию для самообразования?

— Источников много: чтение оригинальных статей и монографий, работа в клинических исследованиях, посещение конференций. Если говорить о моей онкологической специальности (лекарственная терапия ЗНО), то в каждой нозологии консервативное лечение ЗНО развилось настолько, что идти одинаково во всех его областях в ногу со временем стало невозможно, даже если очень хочется. В некоторых клиниках Европы, которые мне удалось посетить, я видел, например, классных специалистов по лекарственной терапии колоректального рака или рака головы и шеи, но они имели очень отдаленные представления о том, как необходимо лечить пациента с раком легкого. Это, как может показаться на первый взгляд, приводит к теоретическому ограничению специалиста-онколога в возможностях, но такое ограничение очень правильно по отношению к пациенту с конкретной формой опухоли, так как нюансы в тактике лечения имеют большое значение.

К сожалению, в областном онкологическом учреждении организовать работу подобным образом официально не удается из-за ограниченности ресурсов, прежде всего кадровых. Данная проблема, опять же, регулируется онкологами самостоятельно: кто-то лучше знает одну нозологию, кто-то другую.

#### — Как руководитель областной онкологической службы вы много общаетесь с коллегами. Какой из кадровых вопросов, которые мы обсудили, волнует их больше всего? Недостаточная зарплата?

— Вопрос заработной платы, конечно, один из важнейших. Но все же, как говорится, не хлебом единым жив человек. Больше всего моих коллег тревожит значительное несоответствие существующих нормативных актов и клинических рекомендаций реальному обеспечению системы здравоохранения всем тем, с помощью чего онколог борется за здоровье своих больных. А если сказать еще проще, их волнует, что мы вынуждены лечить многих пациентов не так, как это необходимо делать в 2022 году, а так, как лечили еще 20 лет назад. Думаю, это одна из главных причин профессионального выгорания онкологов в нашей стране.

#### — Можно ли считать, что кадровые проблемы в онкологической службе Ярославской области характерны для всего европейского севера России?

— Думаю, это действительно так. Примерно такие же проблемы стоят сегодня перед онкологическими службами Владимирской, Вологодской, Костромской, Архангельской и Ивановской областей. И решать их необходимо не откладывая в долгий ящик.

Александр Рылов, к.м.н.

# Анализ случаев метастатического рака предстательной железы у пациентов в Саратове

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин с растущей год от года распространенностью. Только с 2009 по 2019 г. этот показатель в России увеличился с 68,1 до 176,3 случая на 100 тыс. населения. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения нашей страны РПЖ находится на втором месте после рака легкого и занимает третье место по онкологической смертности представителей сильного пола. Значительный вклад в летальность вносит метастатическая кастрационно-резистентная разновидность РПЖ, особенностям лекарственной терапии которой и посвящена данная статья.

**Светлана Владимировна  
АВЕРЬЯНОВА**

К.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов



## КАСТРАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Хотя в последние годы в целом достигнуты значительные успехи в раннем выявлении и лечении локализованного РПЖ, метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) остается одной из наиболее сложных терапевтических проблем в онкоурологии. Поскольку аденокарцинома простаты крайне чувствительна к стимуляции андрогенами, которые приводят к росту, размножению и метастазированию опухолевых клеток, андроген-депривационная терапия (АДТ) в течение долгих лет является основой системного лечения гормоночувствительного РПЖ. Беда в том, что длительная андрогенная депривация приводит к развитию кастрационной резистентности РПЖ.

Помимо привычных механизмов возникновения устойчивости к проводимому противоопухолевому лечению андрогенная депривация стимулирует приобретение опухолевой клеткой способности к эндокринному синтезу андрогенов. Кроме того, происходят амплификация андрогенных рецепторов и их мутации, в результате чего рецепторы начинают возбуждаться при соединении со следовыми количествами андрогенов, а также других веществ, не имеющих ничего общего со стероидами даже по строению (кросс-сигналинг). Также возможно появление так называемых сплайс-вариантов андрогенных рецепторов, которые, теряя акцептирующую верхушку, постоянно находятся в возбужденном состоянии. Все эти неблагоприятные события, связанные с андрогенной осью передачи сигнала, приводят к развитию рефрактерности к АДТ.

У мужчин с КРРПЖ синтез андрогенов происходит не только в яичках и надпочечниках, но и в клетках опухоли. При этом андрогенная депривация блокирует синтез андрогенов только в яичках. Антиандрогены нового поколения (абиратерон, энзалутамид, апалутамид, даролутамид) подавляют связывание избытка андрогенов с рецепторами, и эффективность АДТ возрастает. Кроме того, абиратерон и другие антиандрогены нового поколения способны селективно подавлять активность фермента 17 $\alpha$ -гидроксиллазы/C17,20-лиазы (CYP17), необходимого для биосинтеза андрогенов не только в яичках, но и в надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы. Таким образом, с помощью современных антиандрогенных препаратов удается в значительной степени решить проблему кастрационной

резистентности. Но пациентам с метастатическим КРРПЖ помимо АДТ необходима персонализированная таргетная терапия, основанная на определении генетических предикторов.

## ГЕНОМНЫЕ МИШЕНИ

Примерно у 90% пациентов с мКРРПЖ определяются геномные отклонения в *AR*, *PI3K*, *DDR*, *WNT* и путях, связанных с клеточным циклом. А мутации в генах, отвечающих за репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair — HRR), выявляются приблизительно у 23% таких больных, что имеет важное клиническое значение. Благодаря механизму гомологичной рекомбинации клеткам в норме удается с высокой точностью восстанавливать поврежденную ДНК. При дефектах ключевых генов репарации такое восстановление проводится альтернативными путями, что повышает мутационную нагрузку на клетку и может приводить к ее злокачественному перерождению. Мутации генов путей репарации поврежденной ДНК связаны с более агрессивным течением и неблагоприятными исходами при многих разновидностях ЗНО, включая РПЖ.

В ряде исследований (в частности TOPARP-A и PROFOUND) продемонстрирована эффективность ингибитора поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly(ADP-ribose)-polymerase, PARP) олапариба с высокой частотой объективных ответов при лечении мКРРПЖ у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК. Причем речь идет о мутациях не только в общеизвестных генах гомологичной рекомбинации (*BRCA1/2*, *ATM*), но и еще в 12 других генах (*BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*). Это обстоятельство значительно расширяет точки приложения ингибиторов PARP и создает возможности для лечения более широкого круга пациентов с данным диагнозом.

Следует отметить, что идентификация наследственных мутаций в генах репарации ДНК — важный прогностический фактор не только для самого больного, но и для его родственников (как мужчин, так и женщин), который в дальнейшем может использоваться для генетического консультирования пациентов и применения стратегии снижения риска ЗНО.

Приводим результаты собственного клинического наблюдения, связанного с лечением олапарибом пациентов с мКРРПЖ, у которых были выявлены мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК.

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» города Саратова были обследованы 52 мужчины с мКРРПЖ на предмет на-

личия у них мутаций в генах гомологичной рекомбинации. Все исследования проводились методом секвенирования нового поколения (NGS), то есть определения нуклеотидной последовательности ДНК для получения формального описания ее первичной структуры. У 6 пациентов были обнаружены мутации в генах гомологичной рекомбинации (генах *HRR*): у двоих мутация в гене *BRCA2*, еще у двоих — в гене *ATM*, по одной мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* соответственно. Таким образом, встречаемость мутаций в генах *HRR* составила 12%.

Все пациенты последовательно прошли терапию различными лекарственными средствами, включающими в себя доцетаксел, кабазитаксел и какой-либо антиандрогенный препарат нового поколения (энзалутамид или абиратерон). Четверо получили две линии новых антиандрогенных препаратов в разной последовательности. Назначение олапариба для всех этих пациентов являлось практически последней опцией терапии. Всем пациентам после каждого трех курсов терапии проводили контрольные обследования с оценкой эффективности по системе RESIST 1.1.

При анализе полученных результатов обнаружилось, что оба носителя мутации в гене *BRCA2* положительно ответили на проводимую терапию. У одного из этих пациентов стабилизация процесса продолжалась в течение 3,5 месяца, а у второго продержалась 9 месяцев, причем отмечалось существенное улучшение клинического состояния: от ECOG 3 до ECOG 0–1.

У больных с мутацией в гене *ATM* реализовалось раннее прогрессирование процесса при первом контрольном обследовании. При этом у одного пациента лечение было прервано на длительный период (6 недель) в связи с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, что могло повлиять на результат.

У пациентов с мутацией в генах *BRCA1* и *CHEK2* отмечается выраженная положительная динамика опухолевого процесса. Уже при первом контрольном обследовании у обоих больных зафиксирован частичный регресс опухолевого поражения, что привело к существенному улучшению качества жизни. До начала терапии олапарибом пациент с мутацией в гене *BRCA1* из-за болевого синдрома был вынужден использовать наркотические анальгетики до начала терапии олапарибом, но через 1,5 месяца терапии полностью отказался от применения любых анальгетиков.

Таким образом, олапариб показал себя эффективной опцией терапии пациентов с дефицитом системы гомологичной рекомбинации ДНК. При этом, поскольку препарат назначался крайне предлеченным пациентам, делать вывод об эффективности лечения в зависимости от наличия мутации в том или ином из генов, отличных от *BRCA2*, рано. Переносимость препарата соответствовала заявленной производителем. Имеющийся опыт, подтверждающий эффективность олапариба, нуждается в дальнейшем накоплении.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Олапариб является ингибитором белка PARP. Было показано, что в монотерапии и в комбинации с традиционными химиотерапевтическими средствами препарат ингибирует рост определенных клеточных линий опухолей *in vitro* и рост опухоли *in vivo*.

Ферменты PARP требуются для эффективной репарации однонитевых разрывов ДНК. Для PARP-индуцированной репарации необходимо, чтобы после модификации хроматина PARP самостоятельно видоизменились и отделились от ДНК для открытия доступа ферментам базовой эксцизионной репарации к месту разрыва. Когда олапариб соединяется с активным участком фермента PARP, связанного с ДНК, он предотвращает отсоединение PARP и фиксирует ее на ДНК, тем самым блокируя репарацию. В делящихся клетках это приводит к остановке репликационной вилки в месте нахождения комплекса «PARP — ДНК» и возникновению двунитевых разрывов ДНК.

В нормальных клетках репарация путем гомологичной рекомбинации, для которой требуются функциональные гены гомологичной рекомбинации, эффективно восстанавливает подобные двунитевые разрывы. При отсутствии функциональных генов гомологичной рекомбинации двунитевые разрывы ДНК не могут подвергнуться репарации путем гомологичной рекомбинации. В этом случае репарация происходит альтернативными путями, такими как негомологичное соединение концов, связанными с риском большого числа ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких таких репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, поскольку они подвергаются большему количеству повреждений ДНК по сравнению с нормальными.

# ВОЗМОЖНОСТЬ БОРОТЬСЯ

## Таргетная терапия препаратом **ЛИНПАРЗА®** мКРРПЖ с мутациями генов **HRR<sup>1-3</sup>**

HRR — гены репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации; мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; PARP — поли(АДФ-рибоза)полимераза.

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Торговое название препарата:** Линпарза®; **Международное непатентованное название:** олапариб; **Регистрационный номер:** ЛП-005941 от 26.11.2019. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** **Рак яичников.** Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. **Рак молочной железы.** Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA*, ранее получавших неоадьювантную или адьювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. **Аденокарцинома поджелудочной железы.** Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. **Рак предстательной железы.** Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда — Пью); дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. **Способ применения и дозы:** препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. Рекомендуется выполнить клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии и далее периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения, которые могут потребовать приостановки терапии или снижения дозы препарата и/или дополнительного лечения. **Побочное действие:** монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (СТСАЕ)), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней СТСАЕ представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия — очень часто, нейтропения — часто, лейкопения — часто, тромбоцитопения — часто, лимфопения — нечасто; со стороны иммунной системы: гиперчувствительность — редко; нарушения метаболизма: снижение аппетита — нечасто; нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение — нечасто; со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель — нечасто, одышка — часто; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея — часто; диспепсия — редко; боль в верхней части живота, стоматит — нечасто; со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь — нечасто; общие нарушения: утомляемость (включая астению) — часто; результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови — редко; доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): миелодиспластический синдром/острый миелобластоз — нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов.

**Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте [Safety.Russia@astrazeneca.com](mailto:Safety.Russia@astrazeneca.com), заполнить веб-форму <https://aereporting.astrazeneca.com> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799 56 99, доб. 2580.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019) с учетом изменения 4 от 08.02.2022. 2. de Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091–2102. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.2.2020. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. Accessed June 2020. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to [NCCN.org](http://NCCN.org).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Номер материала: LYN-RU-13828. Дата одобрения материала: 18.07.2022. Дата истечения материала: 17.07.2024

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1

Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

Реклама

# Рак почки: от исследования генома к лечению

Лекцию под таким названием, посвященную памяти академика Н.Н. Блохина, представил на церемонии торжественного открытия XXVI Российского онкологического конгресса член-корр. РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов, профессор В.Б. Матвеев.

## Всеволод Борисович МАТВЕЕВ

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий хирургическим отделением № 4 (онкоурологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



## ЮБИЛЕЙ АКАДЕМИКА

В 2022 году исполнилось 110 лет со дня рождения академика Николая Николаевича Блохина — одной из самых ярких личностей в отечественной медицине XX века. Это блестящий хирург, талантливый ученый и великодушный организатор, родоначальник современной научной онкологической школы. Из включавшего лишь несколько лабораторий Института экспериментальной патологии и терапии опухолей (ИЭПТИР), организованного в 1952 г., Н.Н. Блохин создал крупнейший в России и Европе онкологический научный центр, который теперь по праву носит его имя. Ученый внес выдающийся вклад в становление в нашей стране самой современной лекарственной терапии рака. Стойкая полная регрессия метастазов саркомы при лечении сарколизому впервые в мире достигнута в 1956 году в ИЭПТИР. Здесь же под руководством Н.Н. Блохина проводились исследования новых для того времени противоопухолевых препаратов — допана, тирофоса, 5-фторурацила, фторафура.

Н.Н. Блохин предполагал, что в основе ЗНО лежит нарушение генома клетки. И действительно, ошибки копирования ДНК ответственны за 66% (случайно возникающих) мутаций, 29% связаны с факторами окружающей среды и 5% — с наследственностью. Успехи в борьбе с раком за последние 20 лет достигнуты в огромной степени благодаря расширению наших знаний о молекулярно-генетических факторах канцерогенеза. Это в полной мере относится и к раку почки (РП), на лечении которого я хотел бы остановиться.

## ВОСЕМЬ БИОТИПОВ РАКА ПОЧКИ

В 1971 году американский генетик Альфред Джордж Кнудсон (1922–2016) предложил мутационную теорию канцерогенеза, а в 1996-м заявил в своем программном интервью: «Пока гены продолжают спонтанно мутировать, злокачественные новообразования (ЗНО) никогда не будут искоренены полностью. Думать иначе было бы наивно, но можно надеяться, что через четверть века нам удастся минимизировать смертность от ЗНО».

Светлоклеточный почечноклеточный рак почки (СКПКРП) — самое распространенное (встречается в 75 % случаев), но далеко не единственное ЗНО этого органа. Если раньше считалось, что все опухоли почки одинаковы, а потому и лечили их тоже одинаково, то сегодня общезвестно, что эти новообразования представляют собой целый набор генетически и фенотипически различных опухолей. Понимание биологических особенностей каждой из них помогает онкологам индивидуализиро-

вать лечебные подходы, в частности, у больных с локализованным РП определить возможность активного наблюдения, необходимость хирургического лечения, вариант хирургического доступа и объем вмешательства. Лечение больных с метастатическим РП также осуществляется с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли.

Помимо светлоклеточной карциномы сегодня известно еще 7 биологических типов рака почки:

- папиллярные карциномы 1 и 2 типа (оба типа составляют по 5–10 % случаев среди всех опухолей почек);
- хромофобная и неклассифицированная карцинома (оба типа — около 5 %);
- медуллярная карцинома;
- транслокационная форма РП с вовлечением генов семейства MIT (MIT family translocation RCC);
- сукцинатдегидрогеназодефицитная почечно-клеточная карцинома (SDH Deficient RCC).

Три последних вида опухолей встречаются крайне редко (менее 1 % случаев). Для каждого из вариантов рака почки характерны специфические генетические альтерации: для наиболее распространенного варианта — светлоклеточного — мутация гена *VHL*, для папиллярного рака 1 типа — гена *MET*, 2 типа — генов *FH* и *NF2*, для хромофобного варианта — мутации генов *PTEN*, *mTOR*, *TSC1/2*, *T53* и т.д.

Первые шаги в понимании генетических особенностей РП были сделаны в процессе изучения наследственных форм заболевания, ассоциированного с болезнью Гиппеля — Линдау. В 1927 году шведский патологоанатом Арвид Линдау впервые описал гемангиобластомы головного и спинного мозга, а один из основоположников современной нейрохирургии Харви Уильямс Кушинг предложил назвать данное заболевание в честь первооткрывателя. Долгое время оно так и именовалось, но в 1964-м научное сообщество вспомнило о работах немецкого офтальмолога Эжена фон Гиппеля, который еще в 1904 году впервые описал ангиомы сетчатки глаза. Поскольку оба ученых исследовали разные проявления одного и того же патологического состояния, ему дали двойное название: «болезнь фон (вон) Гиппеля — Линдау», *VHL*. Это наследственное заболевание характеризуется чрезмерным ростом капилляров и возникновением доброкачественных и злокачественных новообразований во многих органах. СКПКРП встречается примерно в 60 % случаев *VHL* и характеризуется наличием множественных билатеральных опухолевых узлов. Генетические aberrации, лежащие в основе СКПКРП, открыли значительно позже.

В 1980-х ученые из Национального института рака США (NCI) продемонстрировали связь между потерей короткого плеча хромосомы 3 (локус 3p 25–26) и развитием СКПКРП. В 1988-м американский генетик Бернд Сейзингер и его коллеги в статье для журнала *Nature* впервые описали ген вон

Гиппеля — Линдау (*VHL*), локализованный на коротком плече 3-й хромосомы, а также генетические события, наступающие из-за его потери. *VHL* — это классический ген опухолевой супрессии, биаллельная инактивация которого приводит к утрате функции одноименного белка *VHL*. Это основной патогенетический механизм развития наследственного СКПКРП.

## ПРАВИЛО ТРЕХ САНТИМЕТРОВ

Распространенность герминальных мутаций у больных РП оказалась значительно выше, чем думали раньше (10 %). До 3,7 % этих мутаций представлены изученными наследственными синдромами — вон Гиппеля — Линдау (*VHL*), наследственного папиллярного рака 1 типа (HPRC), наследственного лейомиоматоза и РП (HLRCC), синдромом Бёрта — Хога — Дьюба (BHD) и др. Но подавляющая часть мутаций связана с альтерациями генов, предрасполагающих к развитию рака (таких как гены, участвующие в репарации ДНК) и другими мутациями, клиническая значимость которых пока не ясна. Однако уже сегодня можно индивидуализировать лечебную тактику на основе данных о скорости роста гистологических вариантов опухолей с различными видами наследственных мутаций и о различной агрессивности биологического течения последних.

Быстрее всего растут новообразования с дефицитом функции гена *BAP1* (0,6 см в год), часто имеющие агрессивное течение. *VHL*-дефицитные опухоли увеличиваются на 0,37 см, опухоли с дефицитом фоликлина (*FLCN*) у больных с синдромом BHD — на 0,1 см, с активацией *MET* — на 0,15 см в год. К наследственным синдромам *VHL*, *BAP1*, HPRC, BHD применимо так называемое правило трех сантиметров. Зная, что новообразования меньше 3 см не дают метастазов, мы стараемся удалять только опухоли больших размеров, учитывая их множественность при наследственных синдромах и неизбежность появления рецидивов. Это значительно сокращает число повторных хирургических вмешательств, позволяет избежать немедленной потери обеих почек у больных с двусторонними множественными узлами и перевода пациентов на программный гемодиализ. А вот больные с наследственным папиллярным раком 2 типа, синдромом сукцинат-дефицитных опухолей и транслокационными вариантами РП не подлежат наблюдению и требуют немедленного хирургического вмешательства с широким отступом от края опухоли при выполнении органосохраняющих операций.

Возникает закономерный вопрос: обладают ли пациенты со спорадическими вариантами РП такими же мутациями, как и больные с наследственными синдромами? Остановимся на светлоклеточном варианте РП как наиболее распространенной форме заболевания. Вместе с академиком Д.Г. Заридзе и другими коллегами мы показали, что инактивация гена *VHL* (мутация или метилирование) встречается в подавляющем большин-

стве (91%) случаев спорадического СКПКРП. Это заставило предполагать, что клиническое течение спорадических форм заболевания может быть похожим на РП при болезни *VHL*. Так оно и оказалось в действительности. Спорадические формы СКПКРП размером до 3 см растут медленно и в 97% случаев не метастазируют. Понимание биологического течения заболевания позволяет оставлять часть пациентов под активным наблюдением без хирургического вмешательства.

Знания об особенностях роста малых опухолей почки привело к смене парадигмы хирургического лечения с органосохраняющего на органосохраняющее. Поводом к тому послужила возможность ранней диагностики опухолей почки. Так, средний размер новообразований этого органа, удалявшихся в 1972 и в 2022 гг., уменьшился более чем в 3–4 раза. Рандомизированное исследование EORTC, в котором принимал участие НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, продемонстрировало отсутствие статистических различий в общей выживаемости после резекции почки и радикальной нефрэктомии.

Основные правила выполнения резекции почки мало изменились со временем, но значительно улучшились методы диагностики. Современные методы визуализации позволяют произвести дооперационное пространственное моделирование пораженного опухолью органа перед выполнением сложных резекций, чтобы четко соотнести локализацию и взаимосвязь сосудистой, собирающей системы почки и опухоли. Последнее особенно важно при выполнении резекций единственной почки со сложным расположением опухолевого узла.

В последние годы мы стали по-другому относиться к энуклеации опухолей почки и применению смешанной техники — энуклео-резекции, позволяющей удалить опухоль с максимальным сохранением окружающей здоровой паренхимы. Ранее энуклеация считалась неадекватным методом, но ряд современных сравнительных исследований резекции и энуклеации почки говорит об обратном. При отсутствии достоверных различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоте рецидивов резекция почки ассоциирована с достоверно большей частотой положительного хирургического края по сравнению с энуклеацией (3,4 % против 0,2 %). Энуклеация, в свою очередь, обеспечивает меньшую частоту повреждения собирающей системы почки, необходимости прошивания ложа удаленной опухоли и сокращает продолжительность операции, не оказывая негативного влияния на онкологические результаты.

Сегодня малоинвазивная лапароскопическая и робот-ассистированная хирургия позволяют значительно снизить травматичность вмешательства, ускорить восстановление пациентов в послеоперационном периоде, уменьшить болевой синдром и потребность в анальгетиках, а также улучшить косметиче-



ский эффект. Техника открытой хирургии применяется лишь в отдельных случаях сложных резекций, требующих реконструкции сосудистой и собирательной системы почки, с минимальным временем тепловой ишемии. Иногда прибегают к экстракорпоральной резекции, когда почка удаляется целиком, консервируется в тазу со льдом для промывания раствором Коллинза, после чего выполняется извлечение одной или нескольких опухолей и уже прооперированная почка пересаживается обратно пациенту. Данная методика позволяет при идеальном визуальном контроле и неограниченном времени ишемии убрать все проявления опухоли, что иногда невозможно сделать *in situ*.

Говоря о лечении местно-распространенных форм рака почки, нельзя не упомянуть моего учителя, академика Михаила Ивановича Давыдова, внесшего огромный вклад в разработку методологии операций у больных РП с опухолевым тромбозом нижней полой вены (НПВ). В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по его методике выполнено около тысячи подобных операций, в том числе у больных с распространением опухолевого тромба до правого предсердия. Сейчас наш институт является референсным центром для таких пациентов. Большинство операций производится без циркуляторной поддержки, однако наиболее сложные делают с использованием искусственного кровообращения. С появлением эффективных лекарственных режимов назначение неоадьювантной терапии в рамках исследований II фазы позволило уменьшить размер опухолевого тромба и выполнить операцию меньшего объема у 40 % пациентов. Вероятно, неоадьювантные лекарственные подходы станут стандартом в комбинированном лечении больных РП с опухолевым тромбозом НПВ.

#### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАНЕЛИ

Что касается адьювантной терапии после радикальных вмешательств у больных СКПКРП, в распоряжении онкологов появился первый эффективный препарат — пембролизумаб, показавший увеличение безрецидивной выживаемости у больных с высоким риском прогрессирования после радикально выполненной нефрэктомии и/или метастазэктомии в исследовании KEYNOTE-564. В сложностях отбора больных для адьювантного лечения, возможно, заключается основная причина неудач соответствующих исследований. Выявление минимальной резидуальной болезни на основе определения циркулирующей опухолевой ДНК — один из перспективных методов отбора больных для адьювантного лечения, в том числе и при РП.

Другое возможное направление связано с использованием геномных прогностических панелей, позволяющих с высокой долей вероятности определять риск возникновения отдаленных метастазов у больных РП. В лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, до недавнего времени возглавлявшейся выдающимся генетиком, доктором биологических наук, профессором Александром Васильевичем Карпухиным, совместно с НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина создана прогностическая панель метастазирования на основе экспрессии нескольких белок-кодирующих генов.

Изначально на основании биоинформационного анализа из открытых баз данных были выделены 200 генов, имеющих различную экспрессию в здоровой и опухолевой ткани у больных СКПКРП. После проведения

скрининга на собственном биологическом материале из 200 генов отобрали 20 с наиболее дифференциальной экспрессией, а при дальнейшем исследовании остановились на 10 наиболее перспективных генах. Выяснилось, что экспрессия 8 из них (*CA9*, *NDUFA4L2*, *VWF*, *IGFBP3*, *BHLHE41*, *EGLN3*, *SAA1* и *C1QA*) статистически значимо связана с метастазированием СКПКРП. Уровень экспрессии данных генов выше порогового значения является благоприятным, а ниже — неблагоприятным фактором в этом отношении.

Экспрессия 4 генов (*CA9*, *NDUFA4L2*, *BHLHE41*, *EGLN3*) оказалась высоко достоверным предиктором метастазирования и позволила сформировать панель с достаточно высоким уровнем чувствительности и специфичности. Модель с учетом экспрессии любых трех генов имеет чувствительность 88% и специфичность 73%. Сейчас нами проводится дальнейшая валидизация этой панели.

#### БОРЬБА С МЕТАСТАЗАМИ

К сожалению, РП часто дает метастазы, которые обнаруживаются приблизительно у 15–20 % больных в момент установления диагноза и появляются еще у 20 % в разные сроки после радикально выполненных хирургических вмешательств. Полная резекция солитарных и единичных метастазов может приводить к излечению или продлению жизни пациента. Резекция симптомных метастазов уменьшает болевой синдром, предотвращает патологические переломы, улучшает функцию и качество жизни. Удаление резидуальных метастазов у больных с частичным ответом на системную терапию может обеспечить длительную ремиссию без лекарственной терапии, что уменьшает токсичность и стоимость системного лечения.

Отбор больных с РП для метастазэктомии осуществляется по следующим принципам: статус ECOG — 0–1, высокая степень дифференцировки опухоли (G1-2), состояние без признаков болезни — более 12 месяцев, солитарные метастазы, их локализация в легких, поджелудочной и щитовидной железе, печени или надпочечниках. Неблагоприятные факторы для удаления метастазов — это статус ECOG свыше 1, наличие саркоматоидного компонента, множественные метастазы в головной мозг, кости и лимфоузлы.

Помочь персонализировать подходы к метастазэктомии могли бы молекулярные прогностические и предикторные маркеры. И тут мы опять обращаемся к уровню экспрессии белок-кодирующих генов, регулируемых HIF1α и HIF2α. Сотрудниками вышеупомянутой лаборатории профессора А.В. Карпухина совместно с коллективом авторов из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разработана прогностическая панель из 6 генов *CA9*, *VWF*, *EGLN3*, *BHLHE41*, *PLIN2*, *BAP1*. Их экспрессия позволяет прогнозировать выживаемость больных СКПКРП на срок более 3,5 лет с высокой чувствительностью (93%) и специфичностью (96%), что может помочь в отборе пациентов для циторедуктивных операций и метастазэктомии.

#### КЛЮЧ К ПАТОГЕНЕЗУ

Переходя к лекарственной терапии РП, необходимо обратиться к вызвавшим его геномным событиям (ГС) и их последствиям. При спорадическом варианте СКПКРП первым универсальным ГС, как уже говорилось выше, служит утрата короткого плеча третьей хромосомы с потерей одной копии гена *VHL* и еще трех других генов опухолевой супрессии (*PBRM1*, *SETD2* и *BAP1*). Все они играют роль в патогенезе СКПКРП и имеют высокую частоту индивидуальных мутаций при этой

разновидности РП (*VHL* — 80%, *PBRM1* — 29–46 %, *BAP1* — 6–19 %, *SETD2* — 8–30 %). При наследственном РП с герминальной мутацией гена *VHL* это является вторым ГС.

Белок, кодируемый геном *VHL*, представляет собой субстрат для лигазы VCB-Cul2 E3, участвующей в инактивации индуцируемых гипоксией белковых факторов транскрипции (HIF1/2α). Эти факторы играют центральную роль в регуляции экспрессии генов в ответ на изменение уровня кислорода, тогда как *PBRM1*, *BAP1* и *SETD2* являются эпигенетическими модуляторами, регулирующими транскрипцию генов. В здоровой клетке и в физиологических условиях, когда кислорода достаточно, HIF1/2α не проявляют активности и распадаются под действием белка VHL. Но при гипоксии деградации этих факторов не происходит, а их выработка и транскрипционная активность значительно возрастают. В ответ на это экспрессируется пул генов, отвечающих за анаэробный метаболизм и усиленный ангиогенез (связанный с повышенной секрецией факторов новообразования сосудов VEGF, PDGF, EGF, FGF, HGF, TGFα), пролиферацию и выживаемость клетки в целом. Кстати, именно из-за аномального образования новых сосудов ангиомы, составляющие основу болезни Гиппеля — Линдау, являются высокоvascularными и хорошо кровоснабжаемыми опухолями.

Как уже говорилось выше, основным событием в патогенезе СКПКРП является биалельная инактивация гена опухолевой супрессии *VHL* с потерей его функции и, соответственно, с дефицитом белка VHL. В результате опухолевая клетка начинает функционировать так, как это делала бы нормальная, пытаясь изо всех сил выжить при гипоксии. Это значит, что в ней активируются факторы HIF и, как следствие, повышается продукция перечисленных выше факторов роста и происходит активация сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR, Axl, Met, Ret и др. Все это ведет к повышенной пролиферации опухолевых клеток и стимуляции опухолевого ангиогенеза.

Понимание патогенетического механизма развития РП привело к созданию целого ряда эффективных таргетных препаратов для больных СКПКРП — ингибиторов тирозинкиназных рецепторов (ИТК) VEGFR, FGFR, PDGFR, MET, AXL. Речь идет о таких препаратах, как сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб, левантиниб, ингибитор VEGF бевацизумаб и mTOR — эверолимус. Долгое время считалось, что ингибитор непосредственно HIF синтезировать крайне сложно, но сегодня уже появился первый селективный ингибитор фактора транскрипции HIF-2α белзутифан. Данные, подтверждающие его эффективность в лечении СКПКРП, были представлены в 2021 г. на Международном симпозиуме по генито-уринальному раку Американского общества клинической онкологии (ASCO). Препарат назначали пациентам, среди которых 62 % до этого получили 3 и более линий терапии. У 64 % больных отмечалось уменьшение таргетных очагов, у 25 % был получен объективный ответ, а у 71 % длительность ответа составила 6 месяцев и более.

Для предикции ответа на лечение ИТК бельгийский онколог Бенуа Беуселинк (Benoit Beuselinck) и его соавторы предложили использовать молекулярные типирование на основе транскриптомного анализа экспрессии 35 генов. Было показано, что все случаи РП по типу экспрессии можно разделить на 4 подтипа: С-тус-ур, классиче-

ский, нормальный и С-тус-ур иммунный. Наилучшим ответом на сунитиниб обладали пациенты с 2 и 3 подтипом, а наихудшим — с 1 и 4 подтипом. Пациенты с 4 подтипом имели специфические патологические черты, такие как преимущественно воспалительный и саркоматоидный фенотип, повышенная регуляция генов, отвечающих за иммунный ответ и амплификацию 8q21.13. Эти данные согласуются с публикациями, свидетельствующими о худшем прогнозе у больных с высоким уровнем С-реактивного белка и наличием саркоматоидной дифференцировки опухолевых клеток.

#### ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ВЫБОР

Первое поколение ИТК (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб) ингибирует преимущественно рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGFR, поэтому данные препараты эффективны у пациентов со светлоклеточным вариантом РП, где, как уже было сказано, основная клональная мутация затрагивает ген *VHL*. Но если для терапии СКПКРП еще с 2005 года применяется несколько таргетных препаратов, то для более редких почечных опухолей возможности таргетного лечения были ограничены или их не существовало вообще.

Заметный прогресс в лечении несветлоклеточного (папиллярного) метастатического почечноклеточного рака, при котором прогноз обычно хуже, чем при СКПКРП, был достигнут недавно. В 2021 году на конгрессе ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования II фазы SWOG 1500. Сравнивались эффекты сунитиниба, кабозантиниба, саволитиниба и кризотиниба в терапии пациентов с распространенным папиллярным РП первого типа с характерной для него мутацией в виде активации *MET*.

Результатом этого исследования стало статистически значимое увеличение ВВП в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом. Подтвержденный ответ на кабозантиниб (23 %) оказался достоверно выше, чем на сунитиниб (4 %). По итогам этой работы кабозантиниб признан препаратом выбора при данном заболевании. В то же время селективные ингибиторы тирозинкиназы *MET* — саволитиниб и кризотиниб показали очень низкий ответ, что может свидетельствовать о важном значении одновременного ингибирования VEGFR и *MET* кабозантинибом.

У больных с наследственным лейомиоматозом и папиллярным раком почки 2 типа (синдром HLRCC) обнаруживается герминальная потеря гена фумаратгидразы (*FH*), что приводит к нарушению цикла Кребса и переходу опухолевой клетки с окислительного фосфолирования на аэробный гликолиз. Аккумуляция фумарата ведет к ингибированию HIF-пролилгидроксилазы с накоплением HIF и активацией генов *VEGF* и *EGFR*. Для таких пациентов оказалась патогенетически обоснованной и эффективной комбинация бевацизумаба и эролотиниба.

Новой мишенью таргетной терапии СКПКРП стал рецептор AXL, специфический ингибитор которого батираксепт показал высокую эффективность в комбинации с кабозантинибом в исследовании II фазы у предлеченных больных с частотой объективного ответа 46 %. Важно, что для этой комбинации был найден предикторный маркер — соотношение растворимого sAXL/GAS6 > 2,3 часто-та ответов увеличивалась с 46 до 67 %.

Окончание на с. 12 ►

# Канцер-регистр России: вне закона и вне финансирования

В четвертом выпуске нашей газеты за этот год мы уже обращались к проблемам федерального канцер-регистра (ФКР) и считаем необходимым продолжить эту тему, рассмотрев ее с финансовой и правовой точек зрения.

## НОРМАТИВНОЕ НЕРЕГУЛИРОВАНИЕ

Учет больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в разных областях СССР начали вести с конца 1940-х гг. Но единый федеральный канцер-регистр появился только в 1990-х и до сих пор не работает должным образом из-за отсутствия нормативной базы и достаточного финансирования. Около двух лет назад министр здравоохранения России Михаил Мурашко заявил, что регистр заработает в 2020 году. Но этого не произошло. Чтобы запустить механизм сбора данных на полную мощность, необходимо ввести структуру в рамки правового поля.

Законодательную базу для ФКР начали формировать еще в 1990-е. Деятельность этой статистической структуры должны были регулировать 4 приказа Минздрава РФ. Однако все они до сих пор так и не зарегистрированы в Минюсте и не имеют нормативной силы.

Упоминания о канцер-регистре также содержатся в действующем и новом (от 2012 и 2021 гг.) Порядках оказания онкологической помощи. Эти документы обязывают медицинские организации вести канцер-регистр. Так, в действующем Порядке № 915н ведение регионального сегмента ФКР относится к функциям онкологических кабинетов и диспансеров. А Порядок № 116н к числу задач организационно-методического отдела онкологического диспансера относит сбор и предоставление данных как для вертикально-интегрированной медицинской информационной системы (ВИМИС), так и для ФКР.

В то же время в указанных Порядках не говорится о том, как должен работать ФКР, положение о котором было формально закреплено в приказах Минздрава России 1990-х годов. Нормативное регулирование региональных регистров также отсутствует. Это делает обязательства, возложенные Порядками оказания медицинской помощи на соответствующие учреждения здравоохранения, неисполнимыми.

## ЦЕЛИ КАНЦЕР-РЕГИСТРОВ

Ценность таких регистров состоит в том, что информацию в них не только собирают, но и могут и должны анализировать. Регистры позволяют провести статистическую оценку той или иной онкологической патологии, увидеть различия в заболеваемости в зависимости от региона. Также канцер-регистры снабжают исследователей уникальной информацией — например, о влиянии прививки от вируса папилломы человека (ВПЧ) на заболеваемость раком шейки матки. Данные регистров ложатся в основу справочников о состоянии онкологической помощи россиянам. Подобные справочники формируются, как правило, дважды в год МНИОИ им. П.А. Герцена под редакцией главного внештатного специалиста-онколога Минздрава России академика Андрея Дмитриевича Каприна.

Существуют также приказы Минздрава №№ 135 и 420, в которых сформулированы цели создания регистра больных ЗНО:

- получать достоверную информацию о заболеваемости и смертности, состоянии специализированной онкологической помощи населению;
- повысить эффективность работы онкологической службы;
- оптимизировать лечебный процесс и диспансерное наблюдение;
- вести последующее наблюдение больных;
- формировать информационную базу для эпидемиологических исследований, касающихся новообразований, и изучения отдаленных результатов лечения.

Как заявлено в приказе № 135, содержащаяся в регистре информация необходима для изучения потребностей онкологической службы в материально-техническом обеспечении, кадрах и прочих ресурсах специализированных учреждений. Знания о потребностях онкологической службы и их изменениях должны использоваться для создания оптимальной модели планирования. Правильность подобных формулировок не вызывает сомнения. Канцер-регистры, безусловно, необходимы современной онкологической службе, однако многие из них все еще страдают бедностью своей информационной базы.



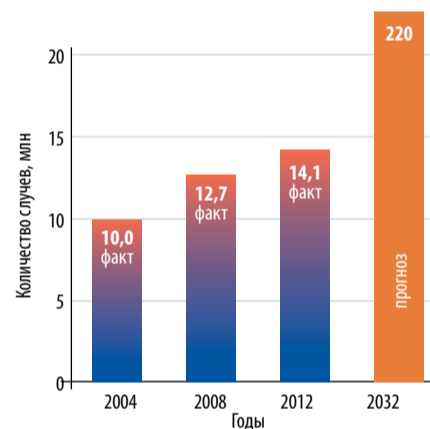
По словам главного онколога Северо-Западного федерального округа профессора А.М. Беляева, директора НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, территориальные онкологические регистры этой части страны созданы и работают в основном для ведения отчетности о заболеваемости и смертности от ЗНО, а показателей оценки ряда важных особенностей борьбы с онкологической патологией в регистрах не хватает, поэтому планировать что-либо на основе таких систем трудно.

## ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ

Пока в России нет полноценного общегосударственного регистра, его функции частично выполняет информационная база, курируемая МНИОИ им. П.А. Герцена. Она ведется в информационно-аналитической системе «Канцер-регистр», созданной тем же институтом. Сотрудники учреждения разработали программу «Канцер-регистр бФВ», которая позволяет производить обновление базы ФКР, пополняя ее сведениями из территориальных регистров.

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗНО В МИРЕ

по информации ВОЗ (на основании данных International Agency for Research Cancer)



- МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва;
- НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург;
- НМИЦ онкологии, Ростов-на-Дону;
- НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, Томск.

Таким образом, отечественная система регистрации ЗНО состоит из территориальных регистров и федерального, в котором аккумулируется информация регионального уровня. Многие регионы добросовестно передают сведения в ФКР, который ведет МНИОИ им. П.А. Герцена. Однако ситуация осложняется отсутствием как нормативного статуса ФКР, так и закрепленной законодательно обязанности передавать данные местных регистров в общероссийский.

Сегодня территориальные регистры имеют уже все регионы страны, но далеко не все передают информацию в столицу. Причиной тому в числе прочего является отсутствие со стороны МНИОИ им. П.А. Герцена необходимой аналитической помощи и поддержки региональным коллегам. Это можно понять, учитывая, что из-за скудного финансирования команде А.Д. Каприна просто не хватает сил и средств на такую работу. Регионов-то в нашей стране целых 86!

## СТОЛИЧНЫЙ РЕГИСТР

В столице действует Московский городской канцер-регистр (МГКР). Его работа регулируется постановлением Правительства Москвы от 04.10.2011 № 461-ПП и приказом Департамента здравоохранения Москвы от 02.07.2020 № 677 «О порядке ведения Московского городского канцер-регистра».

Участниками МГКР в обязательном порядке являются все медицинские организации столицы, имеющие городское или федеральное подчинение, включая частные клиники. Однако обязанность взаимодействия с ФКР в московском законодательстве, касающемся городского канцер-регистра, не закреплена. В приказе № 677 МГКР определен в качестве самостоятельной организации, а указание на то, что он является сегментом федерального канцер-регистра, отсутствует. Московский нормативный документ также не обязывает столичные организации онкологического профиля передавать информацию в ФКР или как-то иначе с ним взаимодействовать.

## ИНТЕГРАЦИЯ С ВИМИС

В перспективе планируется объединить ФКР с ВИМИС — вертикально-интегрированной медицинской информационной системой «Онкология». Проект ВИМИС разрабатывается по профилям, то есть он касается не только онкологии, что специально оговаривается в федеральном проекте «Создание единого цифрового контура в здравоохранении».

Обратимся теперь к региональному канцер-регистру. Согласно приказу № 420, он создается и функционирует на базе организационно-методического кабинета (отделения) республиканского, краевого, областного, городского, районного (в больших городах) онкологического диспансера или медицинского информационно-вычислительного центра. В приложении № 2 к приказу № 420 все субъекты РФ распределены между четырьмя институтами-кураторами:

Окончание на с. 12 ▶

# Акинзео®

нетупитант/палонсетрон

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



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

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

\* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии<sup>1</sup>

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

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

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

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

**Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер:** ЛП-005845. **Торговое наименование:** Акинзео®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** Нетупитант + палонсетрон. **Лекарственная форма:** Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-НТ<sub>3</sub>) антагонист. Код АТХ: А04АА055. **Показания к применению:** Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. **С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания: Планирование беременности. Женщины, планирующие беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палонсетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50%. **Пациенты пожилого возраста.** Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. **Дети.** Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. **Пациенты с нарушением функции почек.** Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты:** Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активно-контролируемых исследованиях у 1169 онкобольных, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. **Инфекции и инвазии.** Редко: цистит. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.** Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания.** Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокалиемия. **Нарушения психики.** Нечасто: бессонница; редко: острый психоз, смена настроения, нарушение сна. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. **Нарушения со стороны органов чувств.** Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Нечасто: атриовентрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кроветворения. Нечасто: гипертонзия; редко: гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы.** Нечасто: икота. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: алопеция, крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Редко: боль в спине. **Общие нарушения.** Часто: усталость; нечасто: астения; редко: жар, боль в груди, изменение вкусовых ощущений. **Случаи из исследований.** Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палонсетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективна. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палонсетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Запор. Так как палонсетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. **Серотониновый синдром.** Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-НТ<sub>3</sub> антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. **Синдром удлиненного интервала QT.** В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палонсетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-НТ<sub>3</sub>, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария.

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

**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

## Канцер-регистр России: вне закона и вне финансирования

◀ Окончание, начало на с. 1

на основе Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)». Здесь перечислено несколько аналогичных структур: ВИМИС «Онкология», «Кардиология», «Акушерство и неонатология», «Профилактика».

Для объединения ВИМИС с ФКР предстоит решить множество непростых задач. Например, чтобы информация корректно передавалась из одной системы в другую, в обеих должны использоваться единые справочники и кодировки, единые критерии фиксации информации. Запуск ВИМИС «Онкология» отложен. Мало того, как и ФКР, ВИМИС «Онкология» не имеет правового статуса. Порядок работы с ВИМИС, права и обязанности участников системы еще ждут законодательного регулирования.

### ПРОГРЕСС ПОКА НЕВОЗМОЖЕН

Согласно постановлению Правительства России от 05.05.2018 № 555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения» ЕГИСЗ включает в себя, в частности, подсистему ведения специализированных регистров пациентов по отдельным нозологиям. Больные ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей включены в систему ЕГИСЗ. Однако ведение регистров пациентов с другими ЗНО не предусмотрено. Ни общегосударственный, ни региональные регистры не являются частями ЕГИСЗ. Между тем о несомненной пользе такого объединения говорят многие специалисты.

Если не вменить в обязанность всем медицинским организациям подавать информацию в регистр, общая картина, в том числе статистическая, будет искажена. Как уже говорилось выше, в России пока еще нет законодательных рычагов, обязывающих все ЛПУ подавать данные в канцер-регистр. Разработать такие рычаги необходимо как можно скорее. Однако в первую очередь следует наделять канцер-регистры любого уровня правовым статусом и установить порядок их ведения. Статус канцер-регистра должен быть закреплен, например, правительством России, как это сделано в отношении регистров ВИЧ-инфицированных и больных туберкулезом. Нормативный акт призван зафиксировать обязанности участников регистра и объем передаваемой информации, а также определить оператора регистра (тут дело за Минздравом). Без решения этих проблем реальный прогресс в развитии канцер-регистров нашей страны невозможен.

По материалам сайта информационно-аналитического агентства «Вместе против рака» <https://protiv-raka.ru/analytics/kancer-registr-v-rossii-strannyj-predmet-to-li-on-est-a-to-li-net/>

# Рак почки: от исследования генома к лечению

◀ Окончание, начало на с. 8

### ИММУНОГЕННАЯ ОПУХОЛЬ

Рак почки — иммуногенная опухоль, несмотря на средний уровень соматических мутаций по сравнению с другими ЗНО. При этом уровень инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов при РП оказался самым высоким среди 19 видов наиболее распространенных солидных новообразований, но в отличие от них ассоциирован с неблагоприятным прогнозом.

Иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в комбинации с ИТК или без таковой стала стандартом лечения СКПКРП в первой и второй линии терапии на основании результатов нескольких рандомизированных исследований III фазы, а именно CheckMate-214 (ниволумаб и ипиламаб), KEYNOTE-426 (пембролизумаб и акситиниб), Javelin Renal 101 (авелумаб и акситиниб), CheckMate 9ER (ниволумаб и карбоплатин), CLEAR (пембролизумаб и ленватиниб).

Первичными конечными точками в этих исследованиях были медиана общей выживаемости (ОВ), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), частота объективных ответов (ЧОО). Медиана наблюдения составила от 18 до 60 месяцев. Медиана ОВ как первичная конечная точка пока достигнута только в исследованиях CheckMate-214 и KEYNOTE-426 и составила 47 и 45 месяцев соответственно. Медиана ВБП во всех исследованиях оказалась в пределах от 11,6 до 23,9 месяцев, ЧОО — от 42 до 71 %, частота полных ответов — от 8 до 16 %.

Наряду с частыми полными и длительными ответами на лечение анти-PD(L)1-препаратами существуют пациенты, не отвечающие на лечение вообще. Предикторов иммунного ответа для использования в рутинной клинической практике пока не существует. Ими не являются ни уровень экспрессии PDL-1, ни уровень мутационной нагрузки, ни иммунофенотип опухоли. Единственным предиктором ответа на терапию в исследовании CheckMate-214 оказалась мутация с потерей функции гена *PBRM1*. Однако подобная мутация встречается редко при преобладающем в 73 % случаев СКПКРП воспалительном иммунофенотипе. Воспалительный фенотип РП ассоциирован с низкой частотой мутации гена *PBRM1*, благоприятной для ответа на анти-PD-1-терапию, но с высокой частотой делеций 9p21.3, связанных с худшим ответом на то же самое лечение.

### ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ОПУХОЛИ

Хотя углубляющиеся знания о молекулярно-генетических характеристиках опухоли позволяют выбирать все более действенную патогенетическую терапию РП, на обозначенном в названии лекции направлении «от генома к лечению» я бы не стал ожидать каких-то революционных прорывов в обозримом будущем. Гетерогенность опухоли — основная причина неудач таргетной терапии. До 10 тысяч мутаций в геноме может содержать каждая опухолевая клетка к моменту выявления новообразования, состоящего из  $10^9$  клеток на 1 грамм ткани. По оценкам американского онколога Скотта М. Глейзера, возможное число различных клеток с таким количеством случайно распределенных мутаций оценивается как астрономическое — приблизительно  $10^{68000}$ !

Как нет двух одинаковых клеток в одной опухоли, так нет и двух одинаковых клеток в разных опухолях. Кроме того, новообразования одного и того же типа отличаются у генетически разных пациентов. И так, опухоль существенно гетерогенна генетически и эпигенетически, и все клетки в ней различны по генетической структуре. Среди них, к сожалению, находятся устойчивые к практически любым известным сегодня схемам терапии. При лечебном воздействии погибают только чувствительные клетки, а устойчивые остаются и дают начало новой опухоли, резистентной к терапии.

Так называемая молекулярная таргетная терапия, основанная на использовании в качестве мишени отдельных молекул или их групп, измененных в опухолевых клетках по сравнению с нормальными, еще недостаточно адекватна многослойной сложности ЗНО. Для РП характерна высокая степень внутриопухолевой гетерогенности. Даже если мы попытаемся идентифицировать необходимую для выбора терапии драйверную мутацию, придется выполнить не менее 8 кор-биопсий из разных отделов опухоли, что является непростой задачей и может быть сопряжено с осложнениями.

Новым неинвазивным направлением в определении характеристик опухолей почки является КТ-радиомика. Использование искусственного интеллекта для интерпретации компьютерно-томографических изображений позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью, превышающей 90%, установить гистологический вариант опухоли, определить грейд (G), прогнозировать уровень экспрессии PDL-1, уровень инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитами и даже мутацию гена *PBRM1*. В отличие от биопсии, полученной из одного или нескольких участков опухоли, помощь искусственного интеллекта позволяет оценить ее целиком и может использоваться как самостоятельный метод

диагностики или как дополнение к морфологическому исследованию. Данный подход, возможно, позволит преодолеть трудности в установлении молекулярно-генетических характеристик опухоли несмотря на ее гетерогенность.

### ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Как ни странно это звучит, но современные знания о патогенезе развития СКПКРП создают базис для профилактики клинического развития зарождающейся опухоли. Ведь главное инициирующее событие — потеря короткого плеча третьей хромосомы происходит в детстве или в юности. Начальная клональная экспансия клеток новообразования развивается медленно и приводит к появлению нескольких сотен клеток. Инактивация второго аллеля гена *VHL* наступает через 5–20 лет, после чего в начале уже взрослого периода жизни человека в клетках с инактивированным геном *VHL* происходят дополнительные клональные мутации генов *PBRM1*, *SETD2*, *BAP1*, *TERT*, *PI3K*. Это придает новый импульс клональной экспансии, рост опухоли ускоряется, и тогда между третьим и четвертым десятилетием жизни пациента появляются первые клинические симптомы — приходит время установления диагноза СКК. Понимание этой эволюционной траектории открывает возможность превентивной терапии, и потеря 3p становится здесь хорошей мишенью.

Существуют четыре предпосылки к такому лечению. Во-первых, потеря плеча хромосомы 3p — практически универсальное инициирующее событие для развития СКПКРП. Во-вторых, утраченная область всегда велика (> 40 Mb), потому что она должна охватывать не только ген *VHL*, но и *PBRM1*, *SETD2* и *BAP1*, а также многие другие гены, не имеющие отношения к патогенезу РП, но, возможно, делающие опухолевые клетки чувствительными или даже уязвимыми к различным воздействиям. В-третьих, всегда есть латентный период в несколько десятилетий между делецией плеча хромосомы 3p и возникновением рака, что предполагает длительное терапевтическое окно, в пределах которого можно подобрать эффективную терапию. В-четвертых, клональная экспансия после потери плеча хромосомы 3p невелика, и превентивное воздействие на несколько сотен клеток может быть высоко эффективно и не токсично для организма. Подсчитано, что для предотвращения одного случая рака почки нужно пролечить от 50 до 100 пациентов. Поиски эффективных препаратов для воздействия на клетки, потерявшие гетерозиготность генов, имеющих отношение к патогенезу РП или не имеющих такового, возможно, позволят создать совершенно новый профилактический подход к лечению пациентов с альтерациями гена *VHL* и риском развития опухоли.

### Онкология Сегодня

№ 6 (51) 2022

#### УЧРЕДИТЕЛЬ

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

#### РЕДАКЦИЯ

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

#### Руководитель проекта:

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

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.  
[retrenko@abvpress.ru](mailto:retrenko@abvpress.ru)

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15.  
Тел.: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[abvpress.ru](http://abvpress.ru)

#### ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Юнион Принт»  
Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1  
Тираж 5000 экз. Заказ № 223551

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

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