

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

9

ТОМ 21
2025

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ №1

Предикторы эффективности неоадьювантной иммунотерапии у больных с операбельными формами немелкоклеточного рака лёгкого

8

Адьювантная терапия и исходы у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене *BRAF*

16

Влияние лекарственной терапии на онкоэпидемиологические показатели при раке предстательной железы в Красноярском крае

40



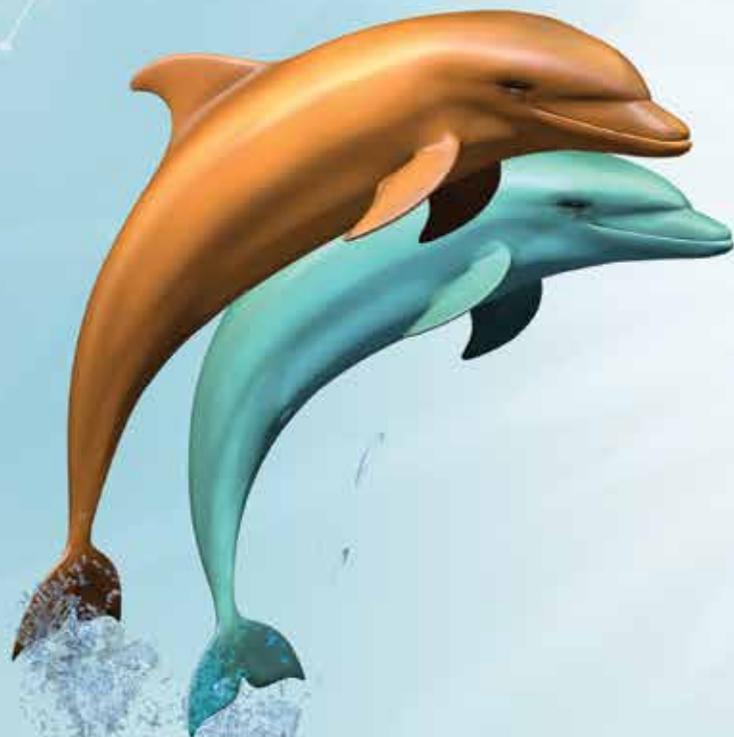
umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

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



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-НТ₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4}

Полный ответ** на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

*Краткая инструкция по применению препарата Акинзео®

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

Способ применения и дозы: для приема внутрь. Капсулу необходимо проглатывать целиком и не вскрывать, поскольку она содержит 4 отдельных фармацевтических компонента, которые следует принимать одновременно. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за 1 час до начала каждого цикла химиотерапии¹.

****Полный ответ:** отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)²

*****Полный ответ** наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%³

Международное мультицентровое, рандомизированное, параллельное, двойное-слепое, контролируемое клиническое исследование с участием 694 пациентов. Эффективность и безопасность перорального приема однократной дозы комбинации нетупитанта и палоносетрона сравнили с однократной пероральной дозой палоносетрона у онкологических больных, проходивших курс химиотерапии, включавший цисплатин. Эффективность препарата Акинзео оценивали у 135 пациентов, которые получали однократную пероральную дозу (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг), и у 136 пациентов, которые получали перорально только палоносетрон 0,5 мг. Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение всех (0–120 ч) фаз в цикле 1⁴.

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

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

Список литературы:

1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.
2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084
3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33
4. Price K.L, et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646.
5. Hesketh P.J, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.0 2024 Available at: www.nccn.org
7. State Register of Medicines of the Russian Federation Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>



Распространяется по лицензии Хелсинг Хельскае СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.
RU-AKY-02-2024-v2-print. Одобрено: 21.03.2025

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, доб. 158; факс: (495) 785-01-01



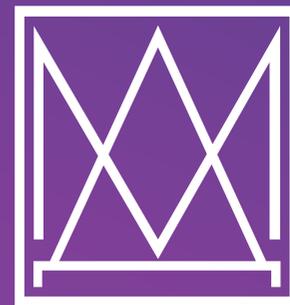
БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

27–29 МАЯ 2025 ГОДА

ТЕХНОПАРК «СКОЛКОВО»
МОСКВА, ТЕР. ИННОВАЦИОННОГО ЦЕНТРА «СКОЛКОВО»,
БУЛ. БОЛЬШОЙ, Д. 42, СТР. 1



МЕДИЦИНСКАЯ
ДИАГНОСТИКА

2025



БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!

В РАМКАХ ФОРУМА

- XIX Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2025»
- XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2025»
- XVIII Научно-практическая конференция интервенционных онкорадиологов
- XVII Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека «МЕДиагностика-2025»



 **МЕДИ Экспо** Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Экспо» | Тел.: +7 (495) 721-88-66 | E-mail: expo@mediexpo.ru

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)



ОЧНО

XXXVIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

3–6 июня 2025

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Руководители конгресса:



Адамян Л.В.

Академик РАН, профессор
Главный внештатный специалист
Минздрава России по гинекологии
Заместитель директора по научной
работе ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России



Сухих Г.Т.

Академик РАН, профессор
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России

Реклама

Программа будет сосредоточена на состоянии и перспективах гинекологической хирургии, включая искусственный интеллект, робототехнику, трехмерное моделирование, а также альтернативные минимально инвазивные технологии лечения основных гинекологических заболеваний. Особое значение будет уделено комплексному лечению и реабилитации женщин репродуктивного возраста с эндометриозом, миомой матки, преждевременной недостаточностью яичников, пороками развития, нарушениями репродуктивной функции, а также онкопрофилактике и профилактике образований послеоперационных спаек

По вопросам регистрации участников

Малика Тежаева
Тел. +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб. +7 (926) 614-38-39
reg@mediexpo.ru

Менеджер проекта Участие в выставке

Анастасия Князева
+7 (495) 721-88-66 (112)
+7 (926) 611-23-94
knyazeva@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, заказ авиа и ж/д билетов, экскурсии

Софья Захарова
+7 (495) 721-88-66 (119)
+7 (926) 095-29-02
hotel@mediexpo.ru

Аккредитация СМИ PR-менеджер

Маргарита Сергеева
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59
pr@mediexpo.ru



Участие бесплатное, по предварительной регистрации на официальном сайте reproductive-congress.ru/nt/index.php

МЕДИ Экспо Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо», более подробная информация на сайте mediexpo.ru

Эффективная фармакотерапия. 2025.
Том 21. № 9.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2025.
Volume 21. Issue 9.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
Advertising Manager
'Oncology, Hematology & Radiology'
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология
В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА, Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология
А.Г. ГАДЖИГОРОВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология
Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,
М.Ю. ЩЕРБАКОВА
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

Неврология и психиатрия
Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology
V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, VYe. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA, N.S. TATAURSHCHIKOVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology
A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMEDOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.Sh. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,
M.Yu. SHCHERBAKOVA
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

Neurology and Psychiatry
Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРЦОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, В.М. ДЕЛЯГИН, Л.Н. МАЗАНКОВА,
Е.В. МЕЛЕХИНА, А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА,
Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, V.M. DELYAGIN, L.N. MAZANKOVA,
Ye.V. MELEKHINA, A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA,
N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клиническая практика

В.А. КУЗЬМИНА, Е.С. ДЕНИСОВА, М.С. АРДЗИНБА,
В.В. БРЕДЕР, Н.А. КОЗЛОВ, К.К. ЛАКТИОНОВ,
П.В. КОНОНЕЦ, И.С. СТИЛИДИ
Предикторы непосредственной эффективности
неoadъювантной иммунохимиотерапии у больных
операбельными формами немелкоклеточного рака легкого.
Данные реальной клинической практики
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 8

А.Е. АХМЕТЬЯНОВА, К.В. ОРЛОВА, В.В. НАЗАРОВА,
К.А. БАРЫШНИКОВ, И.В. САМОЙЛЕНКО,
З.Р. МАГОМЕДОВА, К.Ю. ИВАНИЛОВ, Н.К. АСТАПОВ,
С.А. ЯРГУНИН, Н.Н. ПЕТЕНКО, Г.Ю. ХАРКЕВИЧ,
Л.В. ДЕМИДОВ
Адъювантная терапия и исходы у пациентов
с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене *BRAF*.
Данные реальной клинической практики 16

Р.А. ЗУКОВ, И.П. САФОНЦЕВ,
В.А. КОМИССАРОВА, Д.А. СТОЯН
Разработка методологических подходов к управлению
онкоэпидемиологическими показателями
на модели ранней диагностики гепатоцеллюлярной
карциномы в Красноярском крае 22

Н.В. ВАРТАНЯНЦ, О.С. ЗОЛОТОВИЦКАЯ,
О.А. ЛАНСКИХ, С.Ю. НАСИБУЛИНА,
Н.Я. ПАНЕНШИНА, Н.И. ШВЫРЯЕВА
Метод цитологической диагностики новообразований кожи
в условиях центров амбулаторной онкологической помощи
Самарской области 32

А.С. ШАТОХИНА, М.Г. ЛЕОНОВ, С.Д. БЕЛОУСОВА,
А.А. ШАТОХИН, С.А. БАРСКОВА
Генетические исследования крови и ротовой жидкости
у женщин с BRCA-мутацией, больных раком молочной
железы, и их родственников 36

Эпидемиологические исследования

Р.А. ЗУКОВ, Ю.В. АНЖИГАНОВА,
И.П. САФОНЦЕВ, Т.Е. ЗАБРОДСКАЯ
Влияние современной противоопухолевой лекарственной
терапии на онкоэпидемиологические показатели
при раке предстательной железы в Красноярском крае 40

Медицинский форум

Понижение стадии при гепатоцеллюлярном раке: нужно
ли стремиться к достижению критериев трансплантации
печени при первично неоперабельном процессе 48

Перспективные направления
в лечении злокачественных новообразований ЖКТ 56

Contents

Clinical Practice

V.A. KUZMINA, Ye.S. DENISOVA, M.S. ARDZINBA,
V.V. BREDER, N.A. KOZLOV, K.K. LAKTIONOV,
P.V. KONONEC, I.S. STILIDI
Predictors of the Immediate Effectiveness
of Neoadjuvant Immunochemotherapy in Patients
with Operable Forms of Non-Small Cell Lung Cancer:
Real Data of N.N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology

A.Ye. AKHMETIANOVA, K.V. ORLOVA, V.V. NAZAROVA,
K.A. BARYSHNIKOV, I.V. SAMOYLENKO,
Z.R. MAGOMEDOVA, K.Yu. IVANILOV, N.K. ASTAPOV,
S.A. YARGUNIN, N.N. PETENKO, G.Yu. KHARKEVICH,
L.V. DEMIDOV
Adjuvant Therapy and Outcomes in Patients
with Stage III *BRAF*-Mutated Cutaneous Melanoma:
Real-World Data

R.A. ZUKOV, I.P. SAFONTSEV,
V.A. KOMISSAROVA, D.A. STOYAN
Development of Methodological Approaches
to the Management of Oncoepidemiological Indicators
Based on the Model of Early Diagnosis of Hepatocellular
Carcinoma in the Krasnoyarsk Territory

N.V. VARTANYANTS, O.S. ZOLOTOVITSKAYA,
O.A. LANSKIKH, S.Yu. NASIBULINA,
N.Ya. PANENSHINA, N.I. SHVYRYAEVA
A method of Cytological Diagnosis of Skin Neoplasms
in Outpatient Oncological Care Centers
in the Samara Region

A.S. SHATOKHINA, M.G. LEONOV, S.D. BELOUSOVA,
A.A. SHATOKHIN, S.A. BARSKOVA
Genetic Studies of Blood and Oral Fluid
in Women with BRCA Mutation, Breast Cancer Patients,
and their Relatives

Epidemiological Research

R.A. ZUKOV, Yu.V. ANZHIGANOVA,
I.P. SAFONTSEV, T.Ye. ZABRODSKAYA
The Influence of Modern Antitumor Drug Therapy
on Oncoepidemiological Parameters in Prostate Cancer
in the Krasnoyarsk Region

Medical Forum

Downstaging in Hepatocellular Carcinoma:
Should we Strive to Achieve Liver Transplant Criteria
in a Primarily Inoperable Process

Promising Directions in the Treatment
of Malignant Neoplasms of the Gastrointestinal Tract

ОЦЕНКА ОТВЕТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПНГ

Критерии эффективности патогенетической терапии ПНГ ингибиторами комплемента

Гематологический ответ		Гемоглобин, г/л	Частота трансфузий эритроцитов	Комментарий
Оптимальный ответ	Полный ответ	>120	Не проводятся	
	Хороший ответ	100-120		
Субоптимальный ответ	Частичный ответ	80-100	И <2 доз за полгода	Необходимо исключить костно-мозговую недостаточность
	Малый ответ (отсутствие ответа)	<80	И/или >2 доз за полгода	

Лабораторные критерии внутри- и внесосудистого гемолиза

ВНУРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

Отсутствие нормализации уровня гемоглобина



Повышение уровня ЛДГ
(ЛДГ > 1,5xВГН)



Наличие гемосидерина
в моче



Повышенный свободный гемоглобин плазмы крови

ВНЕСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

Отсутствие нормализации уровня гемоглобина



Повышение уровня ретикулоцитов
(>120 тыс./мкл)



Положительная прямая проба Кумбса



Гипербилирубинемия за счет непрямой фракции > 1,5xВГН

ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
Клинические рекомендации. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2024 г. 101 с. ID 695.
[Электронный ресурс]. URL: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) (дата посещения 07.11.2024).

Материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 495 969 21 60, www.novartis.ru

FA-11301824/HEMA/PDF/ALL/11.24/0



¹ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина

² РНИМУ
им. Н.И. Пирогова

³ Российский
университет медицины

⁴ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

Предикторы непосредственной эффективности неoadъювантной иммунохимиотерапии у больных операбельными формами немелкоклеточного рака легкого. Данные реальной клинической практики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

В.А. Кузьмина¹, Е.С. Денисова¹, М.С. Ардзинба, к.м.н.¹,
В.В. Бредер, д.м.н.¹, Н.А. Козлов, к.м.н.¹, К.К. Лактионов, д.м.н.^{1, 2},
П.В. Кононец, д.м.н.^{1, 3}, И.С. Стилиди, д.м.н.^{1, 2, 4}

Адрес для переписки: Валерия Александровна Кузьмина, emerallld@yandex.ru

Для цитирования: Кузьмина В.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С. и др. Предикторы непосредственной эффективности неoadъювантной иммунохимиотерапии у больных операбельными формами немелкоклеточного рака легкого. Данные реальной клинической практики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (9): 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-9-8-15

Периоперационная платиносодержащая химиотерапия (ХТ) обеспечивает скромное улучшение отдаленных результатов радикального хирургического лечения у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Проведение неoadъювантной ХТ ассоциируется с невысокой частотой достижения полного и большого патоморфологических ответов, которые в известной степени положительно коррелируют с отдаленными результатами лечения. В последние годы значительный прогресс был достигнут благодаря внедрению иммуноонкологических препаратов, в частности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Успехи их применения в терапии диссеминированных форм рака легкого, как в монорежиме, так и в комбинации с ХТ, создают предпосылки к их изучению на более ранних стадиях заболевания.

Цель – оценить непосредственные результаты применения неoadъювантной иммунохимиотерапии (ИХТ) у больных операбельными формами НМРЛ.

Материал и методы. В анализ включены 60 больных операбельными формами НМРЛ IB–IIIВ стадий (TNM8), получавших комбинированное лечение с 2019 по 2023 г. в объеме предоперационной лекарственной терапии с последующим хирургическим вмешательством в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Исследуемый режим лекарственной терапии заключался в проведении трех курсов комбинированного лечения по схеме: пембролизумаб 200 мг + платиносодержащая ХТ на выбор исследователя, 1 раз в 21 день. В последующем все пациенты были подвергнуты радикальному хирургическому вмешательству с обязательным патоморфологическим исследованием операционного материала. В рамках работы оценивалась частота достижения большого и полного патоморфологических ответов, проанализировано влияние исходных клинико-морфологических характеристик на результаты лечения.

Результаты. Частота достижения полного патоморфоза среди всех пациентов составила 41,7% (25/60), большой патоморфологический ответ был достигнут в 60% (36/60) наблюдений. Достоверное преимущество в отношении частоты больших патоморфозов отмечено у больных с позитивным статусом курения (66,7%; $p = 0,0049$). Тенденция к более высоким показателям также наблюдалась у пациентов с отсутствием драйверных мутаций (62,8%, $p = 0,0607$). Различия в частоте достижения патоморфологических ответов в зависимости от стадии заболевания и уровня экспрессии PD-L1 не достигли статистической значимости.



Заключение. *Предоперационное применение ИХТ демонстрирует высокую непосредственную эффективность, подтверждая целесообразность рассмотрения данного подхода в качестве нового стандарта лечения, в первую очередь для пациентов с отсутствием драйверных мутаций и положительным статусом курения. Выявленные закономерности требуют дальнейшего изучения, в том числе анализа отдаленных результатов.*

Ключевые слова: *немелкоклеточный рак легкого, неоадьювантная терапия, иммунохимиотерапия, полный патоморфологический ответ, большой патоморфологический ответ*

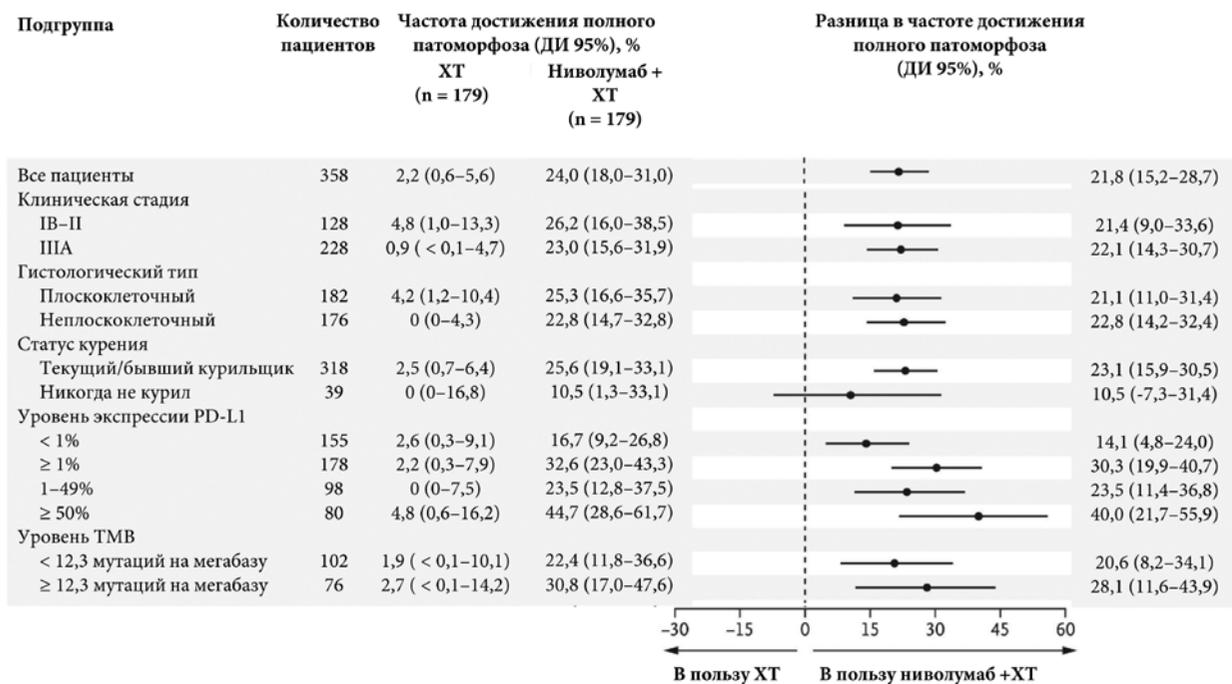
Введение

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – крайне агрессивное заболевание, характеризующееся высокой митотической активностью и ранним метастазированием. Лишь в 20–30% случаев впервые выявленного НМРЛ возможно проведение потенциально излечивающей операции [1]. При этом впоследствии в 30–55% наблюдений диагностируется рецидив заболевания, зачастую в виде отдаленного метастазирования, преимущественно в первые два года после радикального вмешательства, что указывает на необходимость системного воздействия [2–4].

Длительное время основным методом системного лечения являлась цитотоксическая терапия с включением препаратов платины, продемонстрировавшая скромное улучшение отдаленных результатов. Проведение адьювантной химиотерапии (ХТ), по данным метаанализа исследования LACE, позволило увеличить 5-летнюю выживаемость на 5,4% [5]. Сопоставимые результаты были получены при изучении предоперационного подхода. При метаанализе 15 рандомизированных исследований абсолютное возрастание пятилетней выживаемости достигло 5%, а снижение относительного риска смерти составило 13% [6]. Проведение неоадьювантной ХТ не сопровождалось увеличением частоты послеоперационных осложнений и смертности, а в ряде случаев приводило к уменьшению объема опухоли и, соответственно, к повышению резектабельности и частоты R0 резекций. Перенос системного лечения на предоперационный этап также позволяет напрямую оценить чувствительность опухоли к проведенной терапии, что важно для последующего выбора оптимальной тактики лечения [7]. Достижение полного (pCR, отсутствие остаточной инвазивной опухоли) и большого патоморфологического ответов (MPR, наличие $\leq 10\%$ жизнеспособных опухолевых клеток) после проведенной предоперационной ХТ достоверно и значительно снижает риск прогрессирования. Так, в рамках проведенного метаанализа 33 исследований отношение рисков (ОР) составило 0,49 (95% CI 0,43–0,56) для общей выживаемости (ОВ) и 0,50 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,40–0,62) для бесслучайной выживаемости (БСВ) в зависимости от достижения pCR. Схожие результаты были получены для статуса MPR [8]. Медианная частота достижения pCR в исследованиях неоадьювантной ХТ составила 4% (размах 0–16), что говорит об ограниченной противоопухолевой эффективности стандартной цитотоксической терапии [9].

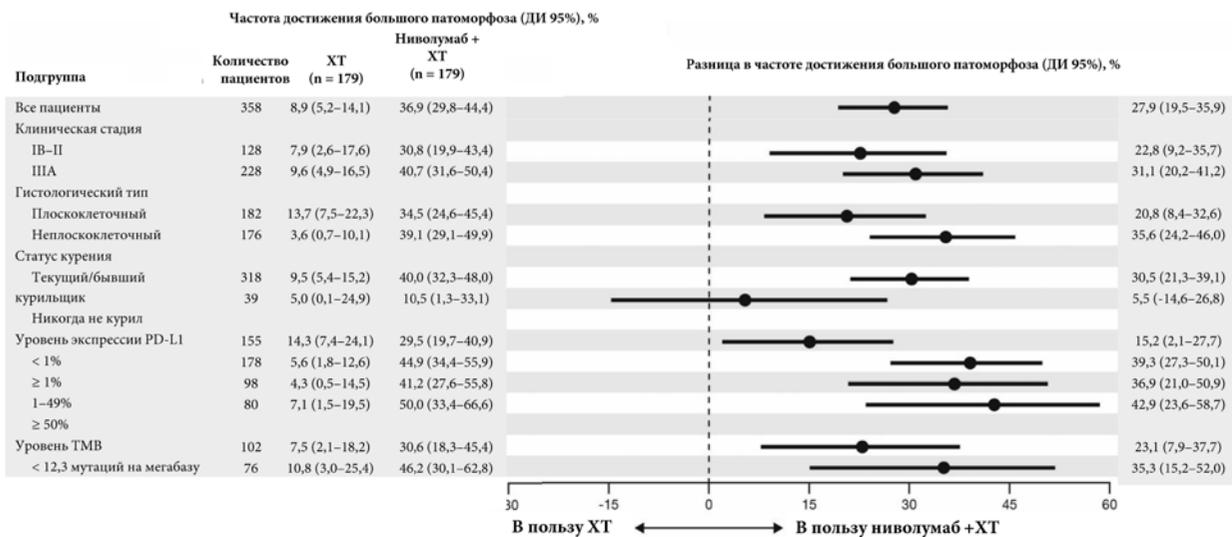
Следующий этап совершенствования стратегии комбинированного подхода стал возможен благодаря развитию двух стратегических направлений – молекулярно-направленной терапии и иммуноонкологии. Открытие фундаментального механизма «ускользания» опухоли от иммунитета в результате активации пути PD1/PD-L1 привело к разработке препаратов, блокирующих «контрольные точки иммунного ответа» (анти-PD1 и анти-PD-L1 МКА) [10]. Исследования показали, что применение иммунотерапии (ИТ) может позволить иммунной системе реализовывать выраженный длительный противоопухолевый ответ как в рамках паллиативного лечения диссеминированных форм [11, 12], так и в качестве консолидирующего лечения больных нерезектабельным НМРЛ после химиолучевой терапии (PACIFIC) [13]. Последующая интеграция анти-PD1/PD-L1 препаратов в адьювантный подход также продемонстрировала улучшение отдаленных результатов у пациентов с НМРЛ II–IIIА стадий с PD-L1 TC $\geq 50\%$, перенесших радикальную операцию с последующей адьювантной ХТ [14].

Все вышеперечисленное послужило основанием для проведения ряда исследований, посвященных изучению безопасности и эффективности предоперационного применения иммунотерапии. Так, в исследовании Checkmate 816 [15, 16] была оценена роль добавления ниволумаба к стандартной неоадьювантной платиносодержащей ХТ у больных первично-резектабельным НМРЛ IB–IIIA стадий, со статусом ECOG 0/1 и с отсутствием альтераций в генах *EGFR* и *ALK*. Согласно дизайну исследования 358 пациентов были рандомизированы 1 к 1: в исследовательскую группу пациентов (иммунохимиотерапии – ИХТ), получавших три курса предоперационной платиносодержащей ХТ с включением ниволумаба, и контрольную группу пациентов (ХТ), получавших три курса платиносодержащей ХТ с последующим проведением хирургического вмешательства. В качестве первичной конечной точки выбрана частота достижения полных патоморфозов и БСВ. По результатам исследования проведение комбинированного режима сопровождалось достоверным улучшением непосредственной эффективности. При анализе всей исследуемой популяции частота pCR в группе ИХТ составила 24,0% (43/179) против 2,2% (4/179) в группе ХТ; отношение шансов (ОШ) 13,94 (99% ДИ 3,49–55,75; $p < 0,001$). Среди пациентов, завершивших запланированный объем лечения, pCR достигло 30,5% (43/141) и 3,2% (4/126) в группе ИХТ и ХТ соответственно. Частота достижения MPR также



Примечание. ХТ – химиотерапия, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. Подгрупповой анализ исследования Checkmate 816 в отношении достижения pCR



Примечание. ХТ – химиотерапия, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Подгрупповой анализ исследования Checkmate 816 в отношении достижения MPR

была выше в исследовательской группе и составила 36,9% (66/179) в сравнении с 8,9% (16/179) в группе ХТ, ОШ 5,7 (95% ДИ 3,16–10,26; $p < 0,001$).

Преимущество наблюдалось во всех ключевых подгруппах, однако стоит отметить тенденцию к большей частоте достижения pCR среди пациентов с ранними стадиями, положительной экспрессией PD-L1 и позитивным статусом курения (рис. 1, 2). Анализ отдаленных результатов позволил подтвердить прогностическую роль достижения pCR и MPR после

проведенной ИХТ. При минимальном наблюдении в 21 месяц медиана БСВ не достигнута в группах больных с большим и полным патоморфологическим ответом и составила 27,8 месяца у не достигших pCR (HR 0,18 (96% ДИ 0,07–0,46)) и 26,2 месяца у не достигших MPR (HR 0,26 (96% ДИ 0,14–0,50)).

Успехи терапии ниволумабом не могли остаться незамеченными, что вылилось в инициацию целого ряда схожих по дизайну работ, направленных на улучшение выживаемости пациентов за счет интенсификации



Таблица 1. Ключевые исследования, посвященные периоперационной иммунохимиотерапии больных НМРЛ

Исследование	Стадия	Неoadъювантный режим	Адъювантный режим	Основные результаты
Checkmate 816	IB–IIIA	Ниволумаб + ХТ x 3 курса	–	BCB = 31,6 vs 20,8 мес. pCR 24,0% vs 2,2% MPR 36,9% vs 8,9%
AEGEAN	II–III	Дурвалумаб + ХТ x 4 курса	О п е р а ц и я Дурвалумаб ≈ 12 мес.	BCB = NR vs 24,9 pCR 17,2% vs 4,3% MPR 33,3% vs 12,3%
KEYNOTE-671	II–III	Пембролизумаб + ХТ x 4 курса	Пембролизумаб ≈ 12 мес.	BCB = NR vs 17 pCR 18,1% vs 4,0% MPR 30,2% vs 11%
Neotorch	II–III	Торипалимаб + ХТ x 3 курса	Торипалимаб + ХТ x 1 курс → Торипалимаб ≈ 12 мес.	BCB = NR vs 15,1 pCR 24,8 vs 1% MPR 48,5 vs 8,4%
Checkmate 77T	II–III	Ниволумаб + ХТ x 4 курса	Ниволумаб ≈ 12 мес.	BCB = NR vs 18,4 pCR 25,3% vs 4,7 MPR 35,4% vs 12,1

Примечание. ХТ – химиотерапия, BCB – бессобытийная выживаемость, мес. – месяцы.

периоперационной лекарственной терапии (табл. 1). Несмотря на некоторые различия в дизайне и исследуемых препаратах, перечисленные исследования демонстрируют схожий характер улучшения непосредственных результатов комбинированного подхода [17]. Периоперационное проведение ИХТ приводит к достоверному увеличению частоты достижения pCR и MPR. Разница в конкретных значениях может заключаться в преобладании определенных подгрупп пациентов, и тем ценнее данные подгрупповых анализов, которые могут натолкнуть на определенный портрет пациента.

В НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина инициировано схожее с Checkmate 816 по дизайну исследование. Обратимся к его результатам.

Материал и методы

В настоящей работе изучены непосредственные результаты лечения 60 больных операбельными формами НМРЛ IB–IIIB стадий, получавших комбинированное лечение с 2019 по 2023 г. в объеме предоперационной лекарственной терапии с последующим хирургическим вмешательством в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Подробные характеристики пациентов отражены в табл. 1.

Медиана возраста составила 61 год (95% ДИ 59,8–63,2). В исследовании преобладали пациенты мужского пола (77%). В 80% случаев больные имели позитивный статус курения.

По результатам цитологического (23,3%) и гистологического (76,7%) исследований плоскоклеточный рак был верифицирован в 65% наблюдений, аденокарцинома – в 28%, в 7% был установлен НМРЛ без фенотипа ввиду ограниченного объема материала (в последующем эта группа достигла полного патоморфоза). Мутационный статус исследован в 13 из 17 случаев аденокарцином: альтерация выявлена у девяти пациентов, диккий тип генов имеют четыре. Экспрессия PD-L1 оценена у 42 (70%) пациентов: соотношение PD-L1 ≥ 1 и PD-L1 < 1 составило 1 к 1.

Исследуемый режим лекарственной терапии заключался в проведении трех курсов комбинированной ИХТ по схеме: пембролизумаб 200 мг + платиносодержащая ХТ на выбор исследователя, 1 раз в 21 день. По окончании неоадъювантной терапии проводилась рентгенологическая оценка эффекта согласно критериям RECIST 1.1. При отсутствии противопоказаний выполнялось радикальное оперативное вмешательство в объеме: анатомическая резекция легкого (лобэктомия 57%, билобэктомия 15%, пневмонэктомия 28%) с систематической ипсилатеральной медиастинальной

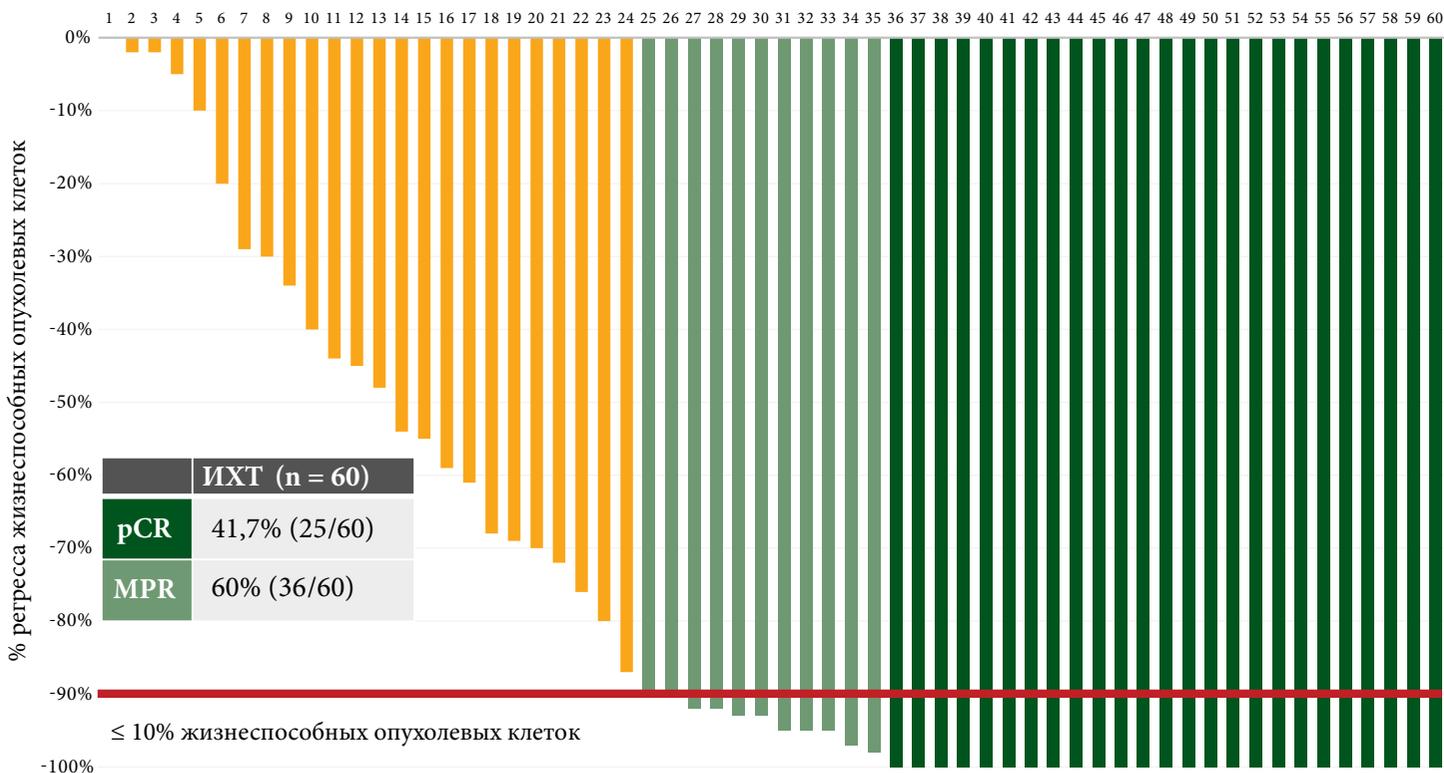
Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика		ИХТ (n = 60)
Возраст		Медиана 61 год (95% ДИ 59,8–63,2) Среднее значение 60,98 ± 7
Пол	Мужчины	46 (77%)
	Женщины	14 (23%)
Гистология	Плоскоклеточный	39 (65%)
	Аденокарцинома	17 (28%)
	НМРЛ	4 (7%)
Стадия	IB	1 (1,7%)
	IIA	1 (1,7%)
	IIB	16 (26,7%)
	IIIA	27 (45%)
	IIIB	15 (25%)
Статус курения	курение по настоящее время	30 (50%)
	курение в анамнезе	18 (30%)
	не курил	12 (20%)
Уровень PD-L1 до начала лечения	Неизвестно	18 (30%)
	PDL < 1%	21 (35%)
	PDL > 1%	21 (35%)

Примечание. ИХТ – иммунохимиотерапия, ДИ – доверительный интервал.



Пациенты (n = 60)



Примечание. ИХТ - иммунохимиотерапия.

Рис. 3. Глубина патоморфологического ответа (% регресса опухоли) в первичной опухоли и лимфоузлах

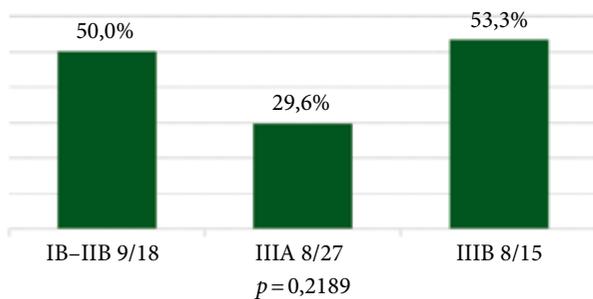


Рис. 4. Частота достижения pCR в зависимости от стадии, %

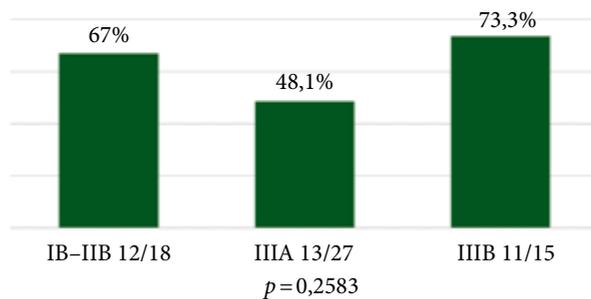


Рис. 5. Частота достижения MPR в зависимости от стадии, %

лимфодиссекцией. Затем проводилась патоморфологическая оценка операционного материала согласно текущим рекомендациям (IASCLC 2020). В рамках работы оценивались непосредственные результаты неоадьювантной терапии в виде частоты достижения pCR и MPR, проводилась оценка процента жизнеспособных опухолевых клеток. Непараметрические данные анализировались с использованием точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При морфологическом исследовании операционного материала в каждом случае оценивалась глубина патоморфологического ответа в первичной опухоли и лимфоузлах (рис. 3). Частота достижения pCR среди

всех пациентов составила 41,7% (25/60), частота MPR достигла 60% (36/60).

Для анализа непосредственных результатов в зависимости от исходных клинико-морфологических характеристик нами были выделены следующие критерии сравнения: клиническая стадия, мутационный статус опухоли, экспрессия PD-L1 и статус курения. Данные по частоте достижения pCR и MPR в сравниваемых подгруппах представлены на рис. 4–11.

Рисунки 4 и 5 отражают частоту достижения pCR и MPR в зависимости от стадии заболевания. Пациенты были разделены на три подгруппы: IB–II стадии (n = 18), IIIA (n = 27) и IIIB (n = 15).

Наибольшая частота pCR наблюдалась у пациентов с IIIB стадией (53,3%) и IB–II (50%), в то время как

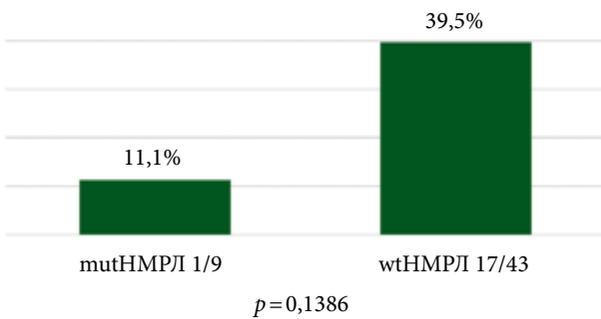


Рис. 6. Частота достижения pCR в зависимости от мутационного статуса опухоли, %

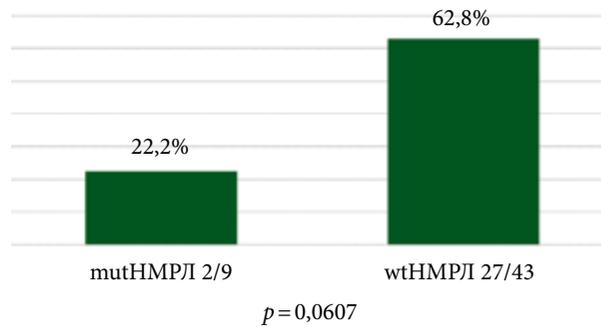


Рис. 7. Частота достижения MPR в зависимости от мутационного статуса опухоли, %

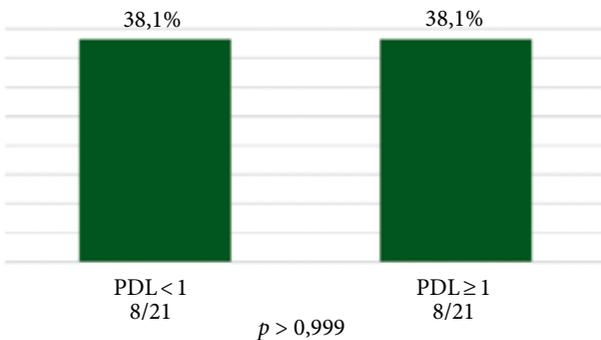


Рис. 8. Частота достижения pCR в зависимости от статуса PD-L1, %

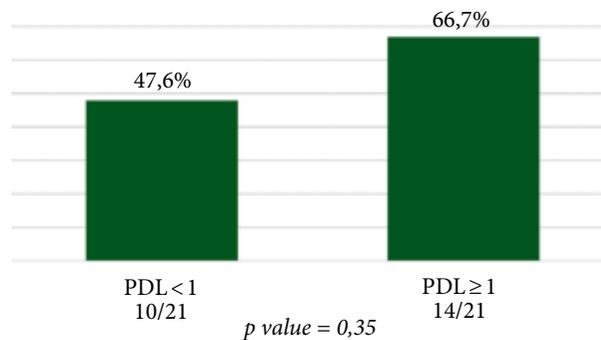


Рис. 9. Частота достижения MPR в зависимости от статуса PD-L1, %

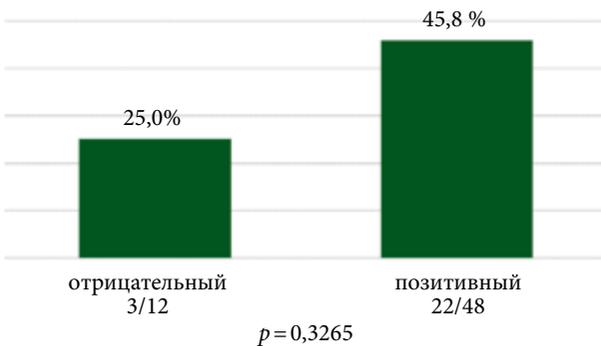


Рис. 10. Частота достижения pCR в зависимости от статуса курения, %

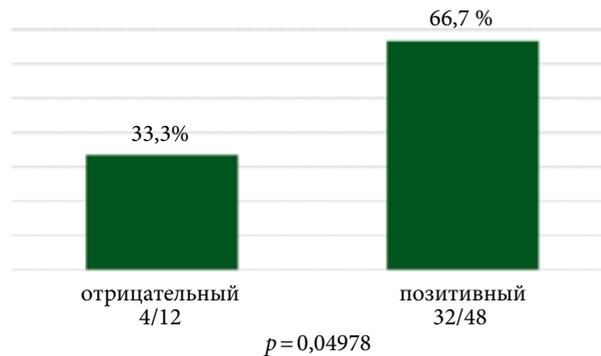


Рис. 11. Частота достижения MPR в зависимости от статуса курения, %

восемь больных IIIA стадии (29,6%) достигли полного патоморфологического ответа. Статистический анализ не выявил значимых различий между подгруппами ($p = 0,2189$). Частота MPR была также выше среди пациентов IIIB (73,3%) и IB-II стадий (67%) и составила 48,1% у больных IIIA стадии ($p = 0,2583$).

На рис. 6 и 7 представлены данные о частоте достижения pCR и MPR в зависимости от мутационного статуса опухоли. В подгруппу пациентов с диким типом генов (wtHNP1, $n = 43$) были включены больные плоскоклеточным раком легкого ($n = 39$), а также случаи аденокарциномы с отсутствием альтераций по данным молекулярно-генетического тестирования ($n = 4$). Драйверные мутации были идентифицированы у девяти больных аденокарциномой легкого, которые

были включены в подгруппу mutHNP1 ($n = 9$). Пациенты с неустановленным фенотипом HNP1 ($n = 4$), а также больные аденокарциномой с неизвестным мутационным статусом ($n = 4$) были исключены из анализа.

В группе пациентов с диким типом генов частота pCR составила 39,5% (17/43) против 11,1% (1/9) в группе с драйверными мутациями ($p = 0,1386$); частота MPR в группе wtHNP1 достигла 62,8% (27/43), что было выше, чем в группе mutHNP1 22,2% (2/9). Однако наблюдаемые различия между подгруппами не достигли статистической значимости ($p = 0,0607$) и мы можем говорить лишь о тенденции к большей частоте достижения MPR среди пациентов с диким типом генов.



Рисунки 8 и 9 отражают частоту достижения pCR и MPR в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Пациенты были распределены следующим образом: у 21 больного отсутствовала экспрессия PD-L1 в опухоли, в 21 случае выявлен PD-L1 ≥ 1 , неизвестный статус маркера был у 18 больных, среди которых четверо имели исходно ограниченный объем материала и в последующем достигли полного патоморфоза. Нами были проанализированы результаты лечения в группах только с известным статусом PD-L1.

Частота достижения pCR в обеих группах составила 38,1% (8/21). Частота MPR была выше в группе с позитивной экспрессией PD-L1 (66,7%, 14/21) и достигла 47,6% (10/21) в группе PD-L1 < 1. Однако наблюдаемые различия не достигли статистической значимости ($p = 0,35$).

На рис. 10 и 11 представлены данные о частоте достижения pCR и MPR в зависимости от статуса курения. Пациенты были разделены на две группы: с отрицательным 20% ($n = 12$) и положительным статусом курения 80% ($n = 48$), что согласовывается с эпидемиологическими данными о больных НМРЛ.

В группе пациентов, которые никогда не курили, частота pCR составила 25,0% (3/12), тогда как в группе курильщиков – 45,8% (22/48), $p = 0,3265$. В отношении частоты достижения MPR наблюдались статистически значимые различия: частота MPR была выше в группе больных с позитивным статусом курения (66,7%) по сравнению с никогда не курившими пациентами (33,3%), $p = 0,04978$.

Обсуждение

В рамках проведенного исследования на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина были получены данные, свидетельствующие о высокой частоте достижения пол-

ного (41,7%, 25/60) и большого патоморфологического ответов (60%, 36/60) среди пациентов, получавших неоадьювантную терапию в виде комбинации пембролизумаба с платиносодержащей ХТ с последующим проведением оперативного вмешательства. Эти показатели, в некоторой степени превосходящие данные рандомизированных исследований, подтверждают общую концепцию крайне высокой эффективности периперационного применения ИХТ.

При углубленном анализе непосредственной эффективности в зависимости от исходных клинико-морфологических характеристик (стадия, мутационный статус, экспрессия PD-L1 и курение) статистически значимых различий в отношении частоты достижения pCR не выявлено. Однако стоит отметить тенденцию к большей частоте достижения pCR среди пациентов с отсутствием драйверных альтераций. Достоверное преимущество в отношении частоты достижения MPR отмечено у больных с позитивным статусом курения ($p = 0,0049$). Более высокие показатели MPR также наблюдались у пациентов с диким типом генов, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,06$). Для уточнения этих закономерностей необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

Предоперационное применение ИТ в комбинации со стандартной платиносодержащей ХТ продемонстрировало высокую непосредственную эффективность как в рамках рандомизированных международных исследований, так и по данным анализа наших наблюдений. Данный подход должен стать новым стандартом лечения операбельных форм НМРЛ. ☺

Литература

1. Datta D., Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest*. 2003; 123 (6): 2096–2103.
2. Carnio S., Novello S., Papotti M., et al. Prognostic and predictive biomarkers in early stage non-small cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. *Transl. Lung Cancer Res*. 2013; 2 (5): 372–381.
3. Boyd J.A., Hubbs J.L., Kim D.W., et al. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure. *J. Thorac. Oncol*. 2010; 5 (2): 211–214.
4. Uramoto H., Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl. Lung Cancer Res*. 2014; 3 (4): 242–249.
5. Arriagada R., Auperin A., Burdett S., et al. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010; 375 (9722): 1267–1277.
6. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014; 383 (9928): 1561–1571.
7. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2017; 28 (suppl_4): iv1–iv21.
8. Waser N.A., Adam A., Schweikert B., et al. 1243P Pathologic response as early endpoint for survival following neoadjuvant therapy (NEO-AT) in resectable non-small cell lung cancer (rNSCLC): Systematic literature review and meta-analysis. *Ann. Oncol*. 31 (4): S806.
9. Hellmann M.D., Chaft J.E., William W.N.Jr., et al. University of Texas MD Anderson Lung Cancer Collaborative Group. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (1): e42–50.
10. Carbone D.P., Gandara D.R., Antonia S.J., et al. Non-small-cell lung cancer: role of the immune system and potential for immunotherapy. *J. Thorac. Oncol*. 2015; 10 (7): 974–984.



11. Borghaei H., Gettinger S., Vokes E.E., et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (7): 723–733.
12. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (22): 2078–2092.
13. Spigel D.R., Faivre-Finn C., Gray J.E., et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (12): 1301–1311.
14. Felip E., Altorki N., Zhou C., et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398 (10308): 1344–1357.
15. Forde P.M., Spicer J., Lu S., et al. CheckMate 816 investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (21): 1973–1985.
16. Mayenga M., Pedroso A.R., Ferreira M., et al. The CheckMate 816 trial: a milestone in neoadjuvant chemoimmunotherapy of nonsmall cell lung cancer. *Breathe (Sheff).* 2024; 20 (3): 240044.
17. Banna G.L., Hassan M.A., Signori A., et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2024; 7(4): e246837.

Predictors of the Immediate Effectiveness of Neoadjuvant Immunochemotherapy in Patients with Operable Forms of Non-Small Cell Lung Cancer: Real Data of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

V.A. Kuzmina¹, Ye.S. Denisova¹, M.S. Ardzinba, PhD¹, V.V. Breder, PhD¹, N.A. Kozlov, PhD¹, K.K. Laktionov, PhD^{1,2}, P.V. Kononec, PhD^{1,3}, I.S. Stilidi, PhD^{1,2,4}

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Rosunimed

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Valeriya A. Kuzmina, emerallld@yandex.ru

Perioperative platinum-based chemotherapy provides modest improvement in long-term outcomes following radical surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Neoadjuvant chemotherapy is associated with a relatively low rate of achieving complete and major pathological response, which are positively correlated with improved long-term outcomes. In recent years, significant progress has been made with the introduction of immuno-oncological agents, particularly checkpoint inhibitors. The success of their application in the treatment of advanced stages of lung cancer, both as monotherapy and in combination with chemotherapy, has laid the foundation for exploring their efficacy in earlier stages of the disease.

Purpose. To evaluate the pathological response to neoadjuvant immunochemotherapy in patients with operable non-small cell lung cancer.

Material and methods. This study included 60 patients with resectable NSCLC (stages IB–IIIB TNM8) who underwent preoperative systemic therapy followed by radical surgical resection between 2019 and 2023 in the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The neoadjuvant treatment regimen consisted of three cycles of combination therapy: pembrolizumab (200 mg) plus platinum-based chemotherapy, administered every 21 days at the investigator's discretion. Following neoadjuvant therapy, all patients underwent radical surgical resection with histopathological examination of the resected specimens. The study assessed the rates of major pathological response and complete pathological response and analyzed the impact of baseline clinicopathological factors on treatment outcomes.

Results. The rate of complete pathological response among all patients was 41.7% (25/60), while the major pathological response was achieved in 60% (36/60) of cases. A significant advantage in MPR frequency was observed in patients with a positive smoking status (66.7%; $p = 0.0049$). A trend towards higher MPR rates was also noted in patients without driver mutations (62.8%; $p = 0.0607$). Differences in the frequency of pathological responses based on disease stage and PD-L1 expression levels did not reach statistical significance.

Conclusion. Neoadjuvant immunochemotherapy demonstrates high pathological response outcomes, supporting its consideration as a new standard of care for resectable NSCLC, particularly for patients with a positive smoking status and without driver mutations. The identified trends warrant further investigation, including an analysis of long-term outcomes.

Keywords: non-small cell lung cancer, neoadjuvant therapy, chemoimmunotherapy, complete pathological response, major pathological response



¹ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина

² Клинический
онкологический
диспансер № 1,
Краснодар

Адъювантная терапия и исходы у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене BRAF. Данные реальной клинической практики

А.Е. Ахметьянова¹, К.В. Орлова, к.м.н.¹, В.В. Назарова, к.м.н.¹,
К.А. Барышников, к.м.н.¹, И.В. Самойленко, к.м.н.¹, З.Р. Магомедова¹,
К.Ю. Иванилов¹, Н.К. Астапов², С.А. Яргуни, к.м.н.², Н.Н. Петенко, к.м.н.¹,
Г.Ю. Харкевич, к.м.н.¹, Л.В. Демидов, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Ангелина Евгеньевна Ахметьянова, a.e.akhmetianova@gmail.com

Для цитирования: Ахметьянова А.Е., Орлова К.В., Назарова В.В. и др. Адъювантная терапия и исходы у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене BRAF. Данные реальной клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (9): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-9-16-21

Адъювантная терапия для пациентов с меланомой кожи III стадии или ее эквивалентом с мутацией в гене BRAF включает таргетную терапию (дабрафениб + траметиниб) и иммунотерапию анти-PD-1 (нембролизумаб или ниволумаб). Прямые сравнительные исследования отсутствуют, а данные ограничены ретроспективными анализами.

Цель нашего исследования – прямое сравнение эффективности этих подходов в реальной клинической практике у российских пациентов с мутацией в гене BRAF.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование с включением пациентов с меланомой III стадии или ее эквивалента с мутацией в гене BRAF, получавших адъювантную терапию в период с января 2019 г. по декабрь 2022 г. Все пациенты получили лечение или консультации в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичными – общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) для пациентов, у которых наступило прогрессирование, а также частота отдаленного метастазирования и оценка безопасности проводимой терапии.

Результаты. В исследование включены 246 пациентов: 107 получали таргетную терапию (ТТ), 122 – иммунотерапию (ИТ), 17 – наблюдение (данная группа не анализировалась). Медиана наблюдения составила 38,5 месяца. Медиана БРВ была 44 месяца в группе ТТ и 39 месяцев в группе ИТ (отношение рисков (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,55–1,15; $p=0,22$). Однолетняя и двухлетняя БРВ составили 88,8% (95% ДИ 83–95) и 63,1% (95% ДИ 54,5–73) в группе ТТ и 61,5% (95% ДИ 53,4–70,7) и 54,1% (95% ДИ 45,9–63,7) в группе ИТ соответственно. Медиана ОВ не достигнута в обеих группах (ОР 0,59; 95% ДИ 0,28–1,25; $p=0,169$). Однолетняя и двухлетняя ОВ составили 100% (95% ДИ 100–100) и 95,2% (95% ДИ 91,2–99,4) в группе ТТ и 94,3% (95% ДИ 90,2–98,5) и 88,5% (95% ДИ 83–94,3) в группе ИТ соответственно.

Новой и/или непредвиденной токсичности не было зарегистрировано ни в одной из групп лечения. Прогрессирование наступило у 117 пациентов: в группе ТТ – у 51 пациента (у десяти пациентов (19,6%) в процессе адъювантной терапии и у 41 пациента (80,4%) после ее завершения) и в группе ИТ – у 66 пациентов (у 41 пациента (62,1%) в процессе адъювантной терапии и у 25 пациентов (37,9%) после ее завершения). При прогрессировании частота отдаленного метастазирования была выше в группе ТТ (68,6 против 53%, $p=0,08$). После прогрессирования пациенты чаще получали альтернативный вид терапии. Медиана ВБП составила 9 месяцев в группе ТТ и 15 месяцев в группе ИТ (ОР 1,23; 95% ДИ 0,74–2,05; $p=0,414$).



Выводы. ТТ демонстрирует нумерическое преимущество в отношении БРВ и ОВ по сравнению с ИТ, однако данные различия статистически незначимы. ТТ может быть более эффективной в предотвращении ранних рецидивов. Отсутствие статистически значимых различий требует более длительного наблюдения для оценки долгосрочных результатов. Ретроспективный характер исследования и отсутствие рандомизации ограничивают достоверность выводов.

Ключевые слова: меланома, BRAF, адъювантная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия, анти-PD-1

Введение

Для пациентов с меланомой кожи ПБ–IV стадии в течение года после радикального хирургического лечения адъювантная терапия остается одним из стандартных подходов большинства мировых рекомендаций [1, 2], в том числе и в России [3, 4]. Для пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене *BRAF* V600E/K возможен один из двух вариантов лекарственной терапии: таргетная терапия (ТТ) дабрафенибом с траметинибом или иммунотерапия (ИТ) анти-PD-1 пембролизумабом или ниволумабом.

Оба лекарственных подхода продемонстрировали значимое улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) в рандомизированных исследованиях III фазы [5–7]: для дабрафениба с траметинибом и пембролизумаба по сравнению с плацебо, для ниволумаба по сравнению с ипилимумабом. В 2024 г. были опубликованы финальные результаты исследования COMBI-AD с почти 10-летним периодом наблюдения, где было показано практически двукратное снижение риска рецидива (отношение рисков (ОР) 0,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,63) для пациентов, получивших таргетную терапию [8]. Общая выживаемость (ОВ) также была выше в группе таргетной терапии, хотя различия не достигли статистической значимости (ОР 0,80; 95% ДИ 0,62–1,01; $p=0,06$). Для иммунотерапии доступны 7-летние результаты: ниволумаб улучшает БРВ по сравнению с ипилимумабом для пациентов с ПБ–IV стадиями (ОР 0,74; 95% ДИ 0,62–0,88) [9], а ОВ также выше в группе ниволумаба, но данные не достигли статистической значимости (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,14). Пембролизумаб улучшает БРВ по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,53–0,74) [10]. Данные по ОВ не опубликованы в настоящее время из-за недостаточного числа событий для анализа.

Выбор варианта адъювантного режима затруднен в связи с отсутствием рандомизированных исследований, которые бы сравнили таргетную терапию и иммунотерапию напрямую. Современные данные представлены ретроспективными данными реальной клинической практики [11–17], большинство из которых включало пациентов вне зависимости от статуса мутации в гене *BRAF*. Ни одно из исследований не продемонстрировало различий в ОВ, а медиана наблюдения не превышала трех лет. В целом, результаты этих работ указывают на снижение риска рецидива в группе таргетной терапии по сравнению с иммунотерапией, при этом статистически значимые различия наблюдались только в одном из исследований Bai X. и соавторов [14]. Также в данной работе была продемонстрирована более высокая частота развития отдаленных метастазов в группе таргетной терапии по сравнению с группой анти-PD-1 терапии (72 против 58%, $p=0,045$), хотя существенных

различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получивших первую линию терапии после прогрессирования, не было выявлено. В декабре 2024 г. был опубликован системный обзор, объединивший эти работы [18]. В данном анализе, включающем результаты терапии 3625 пациентов, показано нумерическое преимущество таргетной терапии против иммунотерапии, по крайней мере на первом и втором годах наблюдения (86 против 68% и 67 против 55% соответственно). Значимых различий в отношении ОВ не продемонстрировано.

В России все три режима (дабрафениб с траметинибом, пембролизумаб, ниволумаб) были зарегистрированы в 2019 г. Целью нашего исследования было сравнение эффективности различных адъювантных режимов лекарственной терапии в реальной клинической практике у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене *BRAF* на базе отделения опухолей кожи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

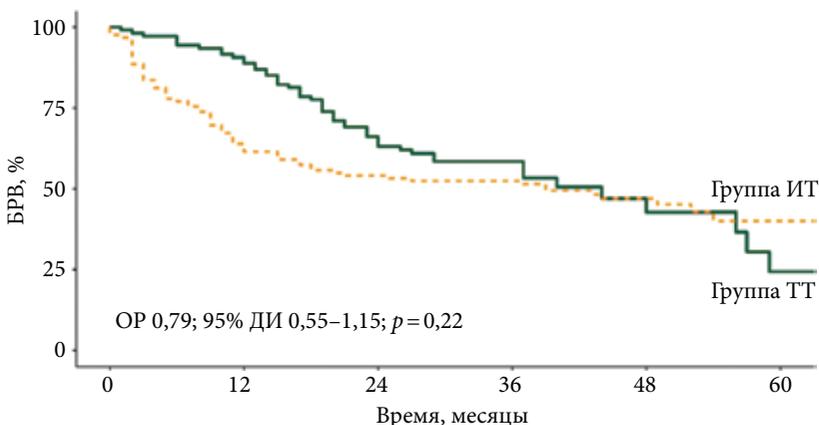
Материал и методы

Данное исследование является продолжающимся одноцентровым наблюдательным ретроспективным исследованием на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Исследование было одобрено ученым советом центра. В исследование включались все пациенты старше 18 лет, обратившиеся в центр с III стадией меланомы кожи или ее эквивалентом (т.е. пациенты, у которых ранее была диагностирована меланома кожи I–II стадии и у которых случились локальный рецидив, и/или прогрессирование в регионарных лимфоузлах, и/или транзитные/сателлитные метастазы, или у которых, по данным биопсии сторожевого лимфоузла, были выявлены микрометастазы) с мутацией в гене *BRAF* после радикального хирургического лечения, которые получали адъювантную терапию в период с января 2019 г. по декабрь 2022 г. Пациенты, не получившие адъювантную терапию по различным причинам в этот период, также были включены. Стадирование болезни производилось по 8-й версии AJCC. Первичными конечными точками в исследовании являются однолетняя и двухлетняя БРВ. БРВ определялась как время от начала адъювантной лекарственной терапии до прогрессирования (локальный рецидив, прогрессирование в регионарных лимфоузлах или появление отдаленных метастазов) или смерти по любой причине. Локальный рецидив подтверждался посредством морфологической верификации. Прогрессирование в регионарных лимфоузлах или появление отдаленных метастазов подтверждалось по данным лучевых методов исследования позитронно-эмиссионной томографией с компьютерной томографией, компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/КТ, КТ или МРТ).



Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Пол	Таргетная терапия (n = 107)	Иммунотерапия анти-PD-1 (n = 122)
Мужской	49 (45,8%)	46 (37,7%)
Женский	58 (54,2%)	76 (62,3%)
Возраст		
≥ 65 лет	22 (20,6%)	29 (23,8%)
< 65 лет	85 (79,4%)	93 (76,2%)
Стадия		
IIIA	7 (6,5%)	17 (13,9%)
IIIB	36 (33,7%)	25 (20,5%)
IIIC	62 (57,9%)	74 (60,7%)
IIID	2 (1,9%)	6 (4,9%)
BRAF		
BRAF V600E	85 (79,4%)	91 (74,6%)
BRAF V600K	8 (7,5%)	8 (6,6%)
BRAF V600+	5 (4,7%)	4 (3,3%)
Другие варианты	2 (1,9%)	7 (5,7%)
Нет данных по варианту мутации	7 (6,5%)	12 (9,8%)



Группа ТТ	107	97	65	25	11	4
Группа ИТ	122	78	66	58	29	3

Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость; ИТ – иммунотерапия; ТТ – таргетная терапия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лекарственной терапии

Вторичными конечными точками являются однолетняя и двухлетняя ОВ, ВВП, частота отдаленного метастазирования и оценка безопасности проводимой терапии. ОВ определялась как время от начала адъювантной лекарственной терапии до смерти по любой причине. ВВП определялась как время от начала первой лекарственной терапии у пациентов после прогрессирования среди получивших адъювантную терапию до прогрессирования или смерти по любой причине. Частота отдаленного метастазирования оценивалась среди пациентов, у которых наступило прогрессирование, и рассчитывалась как доля пациентов, у которых прогрессирование было выявлено в отдаленных органах, в том числе отдаленные метастазы в кожу, мягкие ткани (включая мышечную) и/или нерезионарные лимфатические узлы. Оценка безопасности проводилась по оценке развития нежелательных явлений (НЯ) в соответ-

вии с общепринятой шкалой «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 5, 2017 г.). Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана – Мейера. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений Jamovi версия 2.6.23.

Результаты

Всего в исследование было включено 246 пациентов, ТТ получили 107 пациентов, ИТ анти-PD-1 (пембролизумаб или ниволумаб) – 122 пациента, не получили никакого лекарственного лечения – 17 пациентов. Группа пациентов, не получивших адъювантную терапию, не анализировалась в связи с малым количеством пациентов в группе, однако стоит отметить, что на момент анализа данных только у трех пациентов (n = 3) не наблюдалось прогрессирования. Медиана возраста составила 53 года (IQR 41–62). Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

У всех пациентов была выявлена мутация в гене BRAF на опухолевом материале методом ПЦР, преимущественно встречались мутации BRAF V600E/K. Другие варианты BRAF мутаций были выявлены у девяти (n = 9) пациентов: BRAF V600R – у трех, BRAF V600M – у одного, BRAF K601E – у трех, BRAF L597S – у одного, BRAF c.1803 delA – у одного. Двум пациентам (n = 2) была назначена ТТ (одному пациенту с мутацией BRAF V600R и одному с мутацией BRAF L597S), семь пациентов с редкими мутациями BRAF (n = 7) получили ИТ. При медиане наблюдения 38,5 месяца медиана БРВ составила 44 месяца (95% ДИ 29 – не достигнуто (НД)) в группе ТТ и 39 месяцев в группе ИТ (95% ДИ 17 – НД); медиана ОВ не достигнута в обеих группах (рис. 1 и рис. 2). Не было выявлено достоверных различий между группами ТТ и ИТ ни в отношении БРВ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,55–1,15; p = 0,22), ни в отношении ОВ (ОР 0,59%; 95% ДИ 0,28–1,25; p = 0,169). Однолетняя и двухлетняя БРВ составили 88,8% (95% ДИ 83–95) и 63,1% (95% ДИ 54,5–73) в группе ТТ и 61,5% (95% ДИ 53,4–70,7) и 54,1% (95% ДИ 45,9–63,7) в группе ИТ соответственно. Однолетняя и двухлетняя ОВ составили 100% (95% ДИ 100–100) и 95,2% (95% ДИ 91,2–99,4) в группе ТТ и 94,3% (95% ДИ 90,2–98,5) и 88,5% (95% ДИ 83–94,3) в группе ИТ соответственно.

Ограничением оценки НЯ является ретроспективный характер работы и невозможность полного сбора данных НЯ в связи с низкой их регистрацией в медицинской документации, особенно клинически незначимых НЯ и НЯ первой и второй степени. Достоверно зарегистрированы НЯ у 29 пациентов (n = 29) в группе ТТ и у 19 пациентов (n = 19) в группе ИТ (табл. 2). Новой и/или непредвиденной токсичности не было зарегистрировано. НЯ, связанные с лечением и приведшие к прекращению терапии, произошли только у девяти пациентов (n = 9): у четырех (n = 4) в группе ТТ и пяти (n = 5) в группе ИТ. Причинами прекращения лечения в группе ТТ были лихорадка 3-й степени (n = 2), офтальмологическая токсичность 3-й степени (n = 1) и гепатотоксичность 3-й степени (n = 1). В группе ИТ причинами прекращения лечения были гипотиреоз 3-й степени (n = 1), иммуноопосредованный гепатит 3–4-й степени (n = 3), сыпь 3-й степени (n = 1). Всего у 117 пациентов наступило прогрессирование: у 51 пациента (n = 51) в группе ТТ и у 66 пациентов (n = 66)

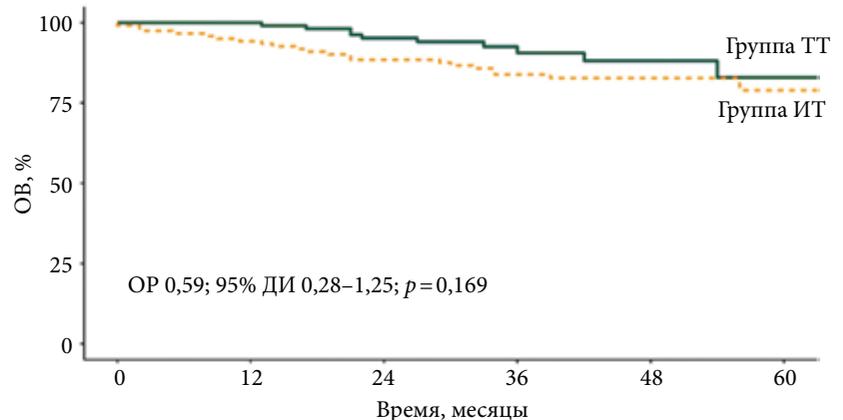


в группе ИТ. Среди пациентов, у которых прогрессирование произошло на фоне адъювантной терапии, среднее время до наступления прогрессирования составило 7,7 месяца в группе ТТ (десять пациентов, n=10) и 6,3 месяца в группе ИТ (41 пациент, n=41). Частота отдаленного метастазирования составила 68,6% в группе ТТ и 53% в группе ИТ; данные различия статистически незначимы (p=0,08). Более подробно характеристики представлены в табл. 3.

Дальнейшая терапия у пациентов была представлена различными методами и/или их комбинациями (табл. 4). Среди пациентов в группе ТТ хирургическое лечение получили 12 пациентов (n=12), из них у десяти пациентов (n=10) стадия на момент прогрессирования была M0, у двух пациентов (n=2) хирургическое вмешательство было выполнено по поводу отдаленных метастазов. Среди пациентов в группе ИТ хирургическое лечение получил 21 пациент (n=21), из них у 15 пациентов (n=15) стадия на момент прогрессирования была M0, у шести пациентов (n=6) хирургическое вмешательство было выполнено по поводу отдаленных метастазов. Лекарственную терапию получили 94,1% пациентов в группе ТТ и 84,8% в группе ИТ; большинству пациентов в группе ТТ после прогрессирования была назначена иммунотерапия (монотерапия анти-PD1 или комбинированная ИТ) – в 70,9% случаев, а в группе ИТ были назначены BRAF/MEK ингибиторы – в 67,9% случаев. Медиана ВВП составила девять месяцев (95% ДИ 6 – НД) в группе ТТ и 15 месяцев (95% ДИ 12–29) в группе ИТ (рис. 3), однако данные различия статистически незначимы (ОР 1,23; 95% ДИ 0,74–2,05; p=0,414).

Обсуждение

В данной работе не было продемонстрировано статистически значимого улучшения БРВ ни в одной из групп терапии, хотя численно показатели однолетней и двухлетней БРВ были выше в группе ТТ. Значения БРВ и различия между ними в целом сопоставимы с результатами других проспективных [5–7] и ретроспективных исследований, обсуждаемых здесь ранее [14, 18]. Отсутствие значимых различий между группами, в отличие от результатов некоторых других исследований, может быть связано с коротким периодом наблюдения и ограниченным числом пациентов в каждой группе [14]. Статистически значимых различий в ОВ между группами ТТ и ИТ также не было выявлено, что согласуется с результатами других исследований. Статистически значимые различия в ОВ не были продемонстрированы и в проспективных исследованиях с более длительным периодом наблюдения [9–10]. Однако подгрупповой анализ в исследовании COMBI-AD выявил значительное снижение риска смерти для пациентов именно с мутацией BRAF V600E (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,96), которая является самой часто встречаемой у пациентов с меланомой. Отсутствие различий в ОВ может быть объяснено достижениями современной терапии в лечении метастатической меланомы, особенно ИТ (включая комбинированную ИТ). Финальные результаты исследования Checkmate-067 [19] демонстрируют высокие показатели ОВ как в группе ниволумаба с ипилимумабом, так и в группе ниволумаба. Для пациентов с мутацией в гене BRAF медиана ОВ не была достигнута в группе ниволумаба с ипилимумабом (10-летняя ОВ: 52% (42–62)). Подавляющее большинство пациентов после прогрессирования (94,1% в группе ТТ и 84,8% в группе ИТ) получили современное



	0	12	24	36	48	60
Группа ТТ	107	107	92	48	22	13
Группа ИТ	122	115	106	83	48	8

Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость; ИТ – иммунотерапия; ТТ – таргетная терапия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от варианта лекарственной терапии

Таблица 2. Нежелательные явления в зависимости от вида адъювантной терапии

	Таргетная терапия (n = 107)		Иммунотерапия анти-PD-1 (n = 122)	
	Любая степень	НЯ ≥ 3 степени	Любая степень	НЯ ≥ 3 степени
Любое НЯ	35 (32,7%)	4 (3,7%)	20 (16,4%)	5 (4,1%)
Лихорадка	24 (22,4%)	2 (1,9%)	0	0
Сыпь	5 (4,7%)	0	5 (4,1%)	1 (0,8%)
Гепатотоксичность	3 (2,8%)	1 (0,9%)	5 (4,1%)	3 (2,5%)
Диарея	0	0	1 (0,8%)	0
Офтальмологическая токсичность	3 (2,8%)	1 (0,9%)	0	0
Гипотиреоз	0	0	8 (6,6%)	1 (0,8%)
Отечный синдром	0	0	1 (0,8%)	0
НЯ, приведшие к прекращению терапии	4 (3,7%)	4 (3,7%)	5 (4,1%)	5 (4,1%)

Таблица 3. Время наступления и вариант прогрессирования у пациентов в зависимости от вида адъювантной терапии

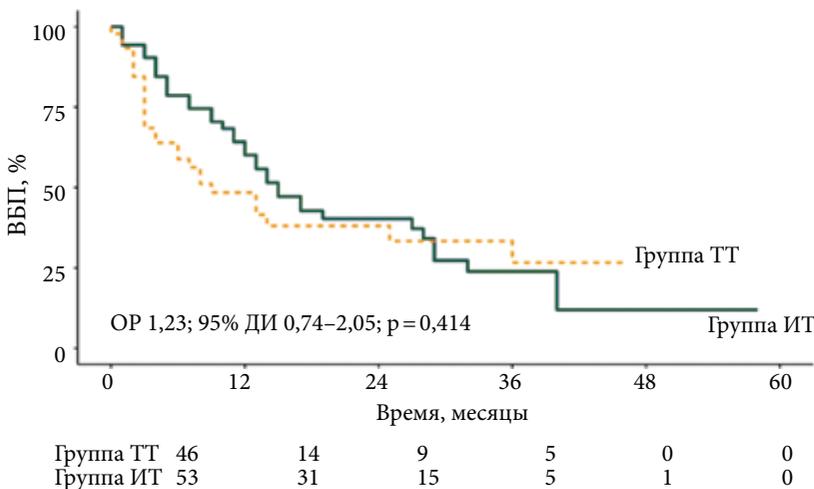
Всего случаев прогрессирования	Таргетная терапия (n = 51)	Иммунотерапия анти-PD-1 (n = 66)
Время наступления прогрессирования		
В процессе адъювантной терапии	10 (19,6%)	41 (62,1%)
После завершения адъювантной терапии	41 (80,4%)	25 (37,9%)
Стадия на момент прогрессирования		
M0	15 (29,4%)	21 (31,8%)
M1a	5 (9,8%)	12 (18,1%)
M1b	7 (13,7%)	7 (10,6%)
M1c	13 (25,5%)	10 (15,2%)
M1d	10 (19,6%)	6 (9,1%)
Нет данных	1 (2,0%)	10* (15,2%)

*из десяти пациентов у семи отсутствуют данные по стадии на момент прогрессирования в связи со смертью по причинам, не связанным с прогрессированием меланомы.



Таблица 4. Последующая терапия у пациентов в зависимости от вида адъювантной терапии

Всего случаев прогрессирования	Таргетная терапия (n = 51)	Иммунотерапия анти-PD-1 (n = 66)
<i>Последующая терапия (первое назначение)</i>		
Хирургическое лечение	12 (23,5%)	21 (31,8%)
Лучевая терапия	6 (11,8%)	7 (10,6%)
Лекарственная терапия	48 (94,1%)	56 (84,8%)
Вариант лекарственной терапии (первое назначение)	N = 48	N = 56
Иммунотерапия анти-PD-1	21 (43,8%)	11 (19,6%)
Таргетная терапия BRAF/MEK ингибиторами	13 (27,1%)	38 (67,9%)
Комбинированная иммунотерапия анти-CTLA-4/анти-PD-1	13 (27,1%)	3 (5,4%)
Химиотерапия	0	1 (1,8%)
Другое	1 (2,1%)	3 (5,4%)



Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость; ИТ – иммунотерапия; ТТ – таргетная терапия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от вида лечения

Литература

- Swetter S.M., Johnson D., Albertini M.R., et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2024; 22 (5): 290–298.
- Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Ann. Oncol. 2019; 30 (12): 1884–1901.
- Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом Минздрава РФ. Год утверждения: 2023.
- Строяковский Д. Л., Абдулова Н. Х., Демидов Л. В. и соавт. Меланома кожи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2): 300–329.
- Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (19): 1789–1801.
- Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., et al. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (19): 1824–1835.
- Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (19): 1813–1823.
- Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Final results for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. N. Engl. J. Med. 2024; 391 (18): 1709–1720.

лечение в последующем, что могло повлиять на ОВ в целом в данной работе.

Частота отдаленного метастазирования была выше в группе ТТ, хотя данные различия не оказались статистически значимыми. Практически все пациенты после прогрессирования получили лекарственную терапию, причем в большинстве случаев происходила смена терапии. Пациентам в группе адъювантной ТТ после прогрессирования чаще назначалась ИТ, а в группе адъювантной ИТ, напротив, назначались различные комбинации BRAF/MEK ингибиторов, первичная резистентность среди которых, как известно, встречается намного реже в сравнении с иммунотерапией. Вероятно, это объясняет нумерически более высокую медиану ВВП для пациентов, получавших иммунотерапию в адъювантном режиме, хотя различия в ВВП между группами ТТ и ИТ оказались статистически незначимы. Наши результаты подтверждают снижение риска рецидива у пациентов с меланомой высокого риска с мутацией в гене BRAF, получающих адъювантную терапию. Данные по ОВ требуют дальнейшей оценки при более длительном периоде наблюдения. Полученные результаты анализа следует интерпретировать с осторожностью, учитывая ретроспективный и наблюдательный характер этого исследования, а также небольшое число пациентов в подгруппах.

Заключение

При медиане наблюдения 38,5 месяца не было выявлено значимых различий между адъювантной ТТ и ИТ. В случае прогрессирования пациентов при дальнейшей лекарственной терапии не было выявлено различий в зависимости от предшествующего адъювантного лечения, хотя в группе ТТ нумерически отмечается более высокая частота отдаленного метастазирования. Тем не менее в группе ИТ прогрессирование заболевания происходило чаще и раньше в течение первых двух лет по сравнению с группой ТТ. Возможно, ТТ более эффективно предотвращает ранние рецидивы. Полученные данные следует интерпретировать с осторожностью, учитывая отсутствие рандомизации, ретроспективный дизайн и одноцентровый характер исследования. Требуется более длительный период наблюдения для оценки различий в БРВ и ОВ. 🌟



9. Ascierto P. A., Del Vecchio M., Merelli B., et al. 1089P adjuvant nivolumab (NIVO) vs ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 7-y results from CheckMate 238. *Ann. Oncol.* 2023; 34: S656.
10. Eggermont A.M., Kicinski M., Blank C.U., et al. Seven-year analysis of adjuvant pembrolizumab versus placebo in stage III melanoma in the EORTC1325 / KEYNOTE-054 Trial. *Eur. J. Cancer.* 2024; 211: 114327.
11. Livingstone E., Forschner A., Hassel J.C., et al. Multicenter real-world data of adjuvant treatment and disease outcome of patients with melanoma with high-risk of recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (16 suppl): 9570–9570.
12. De Falco V., Suarato G., Napolitano R., et al. Real-world clinical outcome and safety of adjuvant therapy in stage III melanoma patients: data from two academic Italian institutions. *Int. J. Cancer.* 2023; 153 (1): 133–140.
13. Zhong J., Sun W., Hu T., et al. Comparative analysis of adjuvant therapy for stage III BRAF-mut melanoma: a real-world retrospective study from single center in China. *Cancer Med.* 2023; 12 (10): 11475–11482.
14. Bai X., Shaheen A., Grieco C., et al. Dabrafenib plus trametinib versus anti-PD-1 monotherapy as adjuvant therapy in BRAF V600-mutant Stage III melanoma after definitive surgery: a multicenter, retrospective cohort study. *EclinicalMedicine.* 2023; 65: 102290.
15. Dima D., Lopetegui-Lia N., Ogbue O., et al. Real-world outcomes of patients with resected stage III melanoma treated with adjuvant therapies. *Cancer Med.* 2024; 13 (12): e7257.
16. Lodde G.C., Hassel J., Wulfken L.M., et al. Adjuvant treatment and outcome of stage III melanoma patients: results of a multicenter real-world German dermatologic cooperative oncology group (DeCOG) study. *Eur. J. Cancer.* 2023; 191: 112957.
17. Schumann K., Mauch C., Klespe K.-C., et al. Real-world outcomes using PD-1 antibodies and BRAF + MEK inhibitors for adjuvant melanoma treatment from 39 skin cancer centers in Germany, Austria and Switzerland. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2023; 37 (5): 894–906.
18. Amaral T., Nanz L., Serna Higuera L.M., et al. A comparison of real-world data on adjuvant treatment in patients with stage III BRAF V600 mutated melanoma – results of systematic literature research. *Eur. J. Cancer.* Volume 215: 115160.
19. Wolchok J. D., Chiarion-Sileni V., Rutkowski P., et al. CheckMate 067 investigators. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2024.

Adjuvant Therapy and Outcomes in Patients with Stage III BRAF-Mutated Cutaneous Melanoma: Real-World Data

A.Ye. Akhmetianova¹, K.V. Orlova, PhD¹, V.V. Nazarova, PhD¹, K.A. Baryshnikov, PhD¹, I.V. Samoylenko, PhD¹, Z.R. Magomedova¹, K.Yu. Ivanilov¹, N.K. Astapov², S.A. Yargunin, PhD², N.N. Petenko, PhD¹, G.Yu. Kharkevich, PhD¹, L.V. Demidov, PhD¹.

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

² Clinical Oncology Dispensary № 1, Krasnodar

Contact person: Angelina Ye. Akhmetianova, a.e.akhmetianova@gmail.com

Adjuvant therapy for BRAF-mutated stage III melanoma patients includes targeted therapy (dabrafenib + trametinib) and anti-PD-1 immunotherapy (pembrolizumab or nivolumab). Direct comparative studies are lacking, and data are limited to retrospective analyses. The aim of our study was to compare the efficacy of these regimens in a Russian patient population in real-world clinical practice among patients with BRAF mutations.

Material and methods. A single-center retrospective study was conducted. We included patients with stage III melanoma with a BRAF mutation who received adjuvant therapy between January 2019 and December 2022. All included patients were treated or consulted at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health. The primary endpoint was relapse-free survival (RFS), and secondary endpoints included overall survival (OS), progression-free survival (PFS) for patients who experienced progression, the rate of distant metastasis and toxicity.

Results. The study included 246 patients: 107 received targeted therapy (TT), 122 received immunotherapy (IT), and 17 were under observation (this group was not analyzed). The median follow-up was 38.5 months. The median RFS was 44 months in the TT group and 39 months in the IT group (HR 0.79, 95% CI 0.55–1.15, $p=0.22$). The one- and two-year RFS rates were 88.8% (95% CI 83–95) and 63.1% (95% CI 54.5–73) in the TT group and 61.5% (95% CI 53.4–70.7) and 54.1% (95% CI 45.9–63.7) in the IT group respectively. The median OS was not reached in either group (HR 0.59, 95% CI 0.28–1.25, $p=0.169$). The one- and two-year OS rates were 100% (95% CI 100–100) and 95.2% (95% CI 91.2–99.4) in the TT group and 94.3% (95% CI 90.2–98.5) and 88.5% (95% CI 83–94.3) in the IT group respectively.

No new or unexpected toxicity was reported in either treatment group. Progression occurred in 117 patients: 51 in the TT group (10 during adjuvant therapy and 41 after its completion) and 66 in the IT group (41 during adjuvant therapy and 25 after its completion). The rate of distant metastasis was higher in the TT group (68.6 vs 53%, $p=0.08$). After progression, patients more frequently received alternative therapies. The median PFS was 9 months in the TT group and 15 months in the IT group (HR 1.23, 95% CI 0.74–2.05, $p=0.414$).

Conclusions. Targeted therapy demonstrated a numerical advantage in RFS and OS compared to immunotherapy, although these differences were not statistically significant. Targeted therapy may be more effective in preventing early relapses. The absence of statistically significant differences needs longer follow-up to assess long-term outcomes. The retrospective nature of the study and the lack of randomization limit the reliability of the conclusions.

Keywords: melanoma, BRAF, adjuvant therapy, targeted therapy, immunotherapy, anti-PD-1



¹ Красноярский
краевой клинический
онкологический
диспансер
им. А.И. Крыжановского

² Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. В.Ф. Войно-
Ясенецкого

Разработка методологических подходов к управлению онкоэпидемиологическими показателями на модели ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы в Красноярском крае

Р.А. Зуков, д.м.н.^{1, 2}, И.П. Сафонцев, к.м.н.^{1, 2}, В.А. Комиссарова^{1, 2},
Д.А. Стоян^{1, 2}

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Сафонцев И.П., Комиссарова В.А., Стоян Д.А. Разработка методологических подходов к управлению онкоэпидемиологическими показателями на модели ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы в Красноярском крае. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (9): 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-9-22-30

Организационно-методическая работа, направленная на информированность населения, стратификацию групп риска, разработку программы скрининга гепатоцеллюлярной карциномы для групп высокого риска, формирование междисциплинарной команды на уровне региона, контроль за маршрутизацией пациентов и соблюдением сроков на различных этапах, может оказывать положительное влияние на онкоэпидемиологические показатели. Увеличение доли впервые выявленных случаев на ранних стадиях, в свою очередь, позволяет применять современные подходы и технологии лечения пациентов: хирургическое лечение, трансартериальную химиоэмболизацию, новые схемы противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), рак печени, цирроз печени, калькулятор GAAD, МРТ с гепатоспецифичным контрастом, междисциплинарный консилиум, маршрутизация больных

По данным Международного агентства по исследованию рака в 2022 г. первичные злокачественные новообразования (ЗНО) печени занимали шестое место в структуре заболеваемости и третье место в структуре смертности в мире среди всех злокачественных новообразований. В 2022 г. было зарегистрировано почти 870 000 впервые выявленных случаев ЗНО печени и 759 000 смертельных исходов от данной группы онкологических заболеваний [1]. Злокачественные опухоли печени в 46 странах входят в число трех основных причин смерти от злокачественных новообразований. Предполагается увеличение количества больных ЗНО печени и умирающих от данного заболевания к 2040 г. более чем на 55,0% при сохранении текущей тенденции.

В структуре заболеваемости и смертности ЗНО рак печени и внутрипеченочных желчных протоков оцениваются совместно (МКБ – С22) [2]. При

этом самая частая первичная злокачественная опухоль печени – гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), на ее долю приходится 85,0% всех случаев. Еще 10,0% приходится на холангиоцеллюлярную карциному (ХЦК) и < 5% на сочетание ГЦК-ХЦК [3]. За пятилетний период в Российской Федерации (РФ), Сибирском федеральном округе (СФО) и Красноярском крае наблюдается тенденция к увеличению числа впервые выявленных случаев рака печени. Абсолютный показатель новых случаев злокачественных опухолей печени и внутрипеченочных протоков на территории РФ увеличился на 11,7% (с 9 324 в 2019 г. до 10 412 случаев в 2023 г.), в СФО показатель увеличился на 13,7% (с 1 442 в 2019 г. до 1 639 случаев в 2023 г.), в Красноярском крае прирост показателя оказался самым большим из сравниваемых территорий и составил 20,1% (с 288 случаев в 2019 г. до 346 случаев в 2023 г.) [4–8].

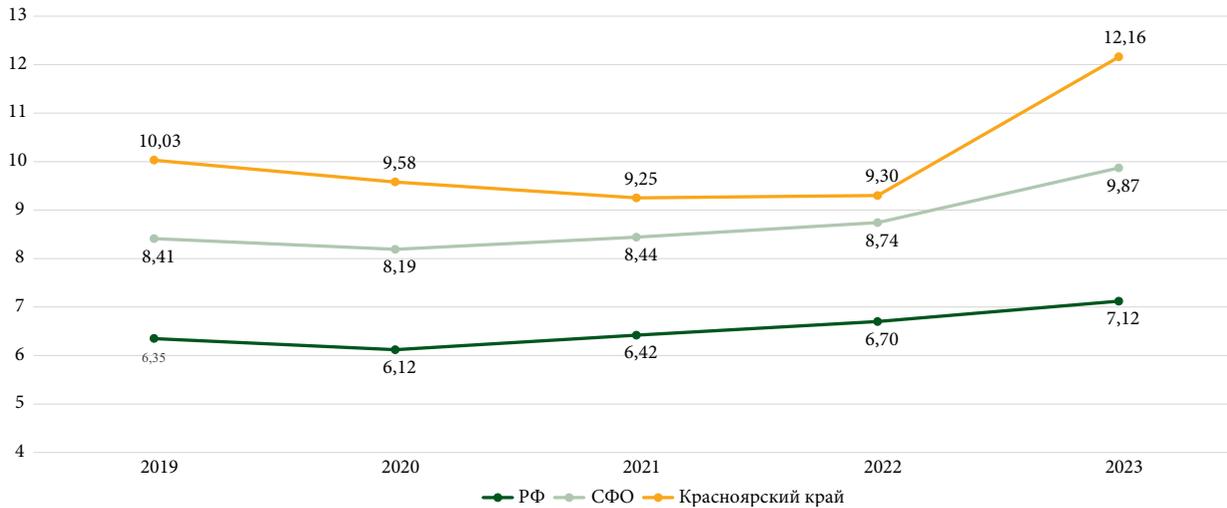


Рис. 1. Динамика «грубого» показателя заболеваемости раком печени и внутриспеченочных протоков на 100 тыс. населения за период 2019–2023 гг.

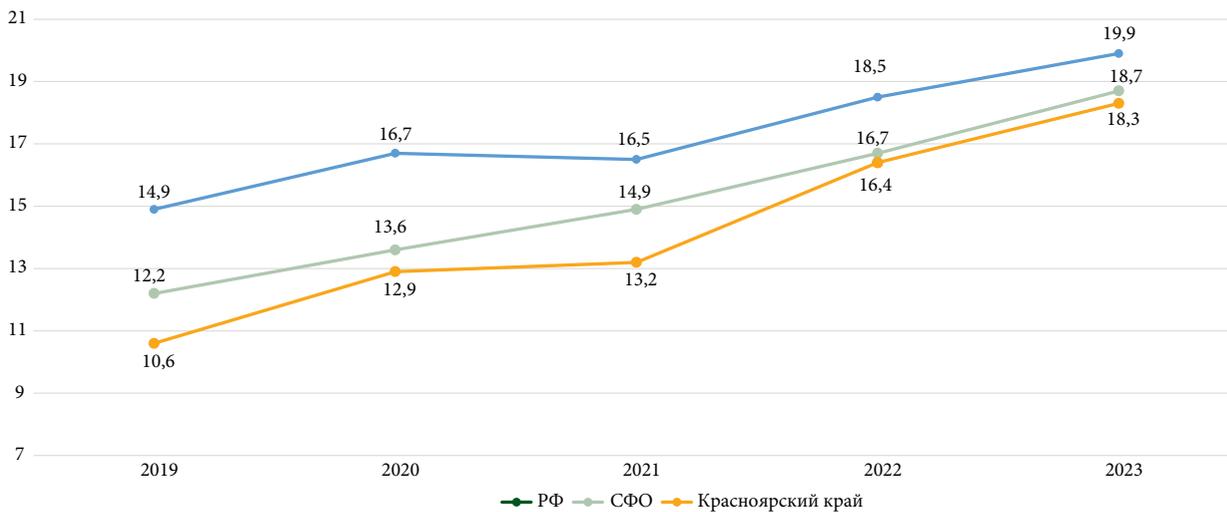


Рис. 2. Динамика доли злокачественных новообразований печени и внутриспеченочных протоков на ранних стадиях (I–II стадии) за период 2019–2023 гг., %

«Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями печени и внутриспеченочных протоков, рассчитываемый на 100 тысяч населения, в РФ вырос с 6,35 до 7,12, на 12,1%. На территории СФО за аналогичный период данный показатель вырос на 17,4% (с 8,41 в 2019 г. до 9,87 в 2023 г.). В Красноярском крае «грубый» показатель заболеваемости показал самый большой прирост с 10,03 до 12,16 на 100 тысяч населения, что составило 21,2% (рис. 1).

Важное значение при лечении злокачественных новообразований имеет стадия заболевания. Благоприятный прогноз характерен для ранних стадий. При этом выявление рака печени и внутриспеченочных желчных протоков на I–II стадиях, несмотря на рост показателя, остается низким. Так, наблюдается тенденция к увеличению показателя в целом по РФ – прирост на 33,6% (с 14,9% в 2019 г. до 19,9% в 2023 г.). По СФО выявление на I–II стадиях увеличилось на

53,3% (12,2% в 2019 г., 18,7% в 2023 г.). В Красноярском крае данный показатель вырос еще существенно – на 72,6%, но при этом остается ниже, чем в среднем по РФ и СФО (10,6% в 2019 г., 18,3% в 2023 г.), что делает проблему ранней диагностики наиболее актуальной для населения Красноярского края.

Кроме того, для всех территорий за пять лет доля диагностики на запущенной IV стадии не снижалась менее 50,0% [4–8] (рис. 2, 3).

В Красноярском крае доля лиц, умерших в течение первого года с момента установления диагноза ЗНО печени, на протяжении всего анализируемого периода остается высокой и по итогам 2023 г. составляет 62,1% (67,0% в РФ; 61,5% в СФО). При этом по Красноярскому краю отмечается отрицательная динамика данного показателя – прирост составил 4,1% (58,9% в 2019 г.) (рис. 4).

Доля лиц с ЗНО печени и внутриспеченочных желчных протоков, состоящих на учете пять лет и более,

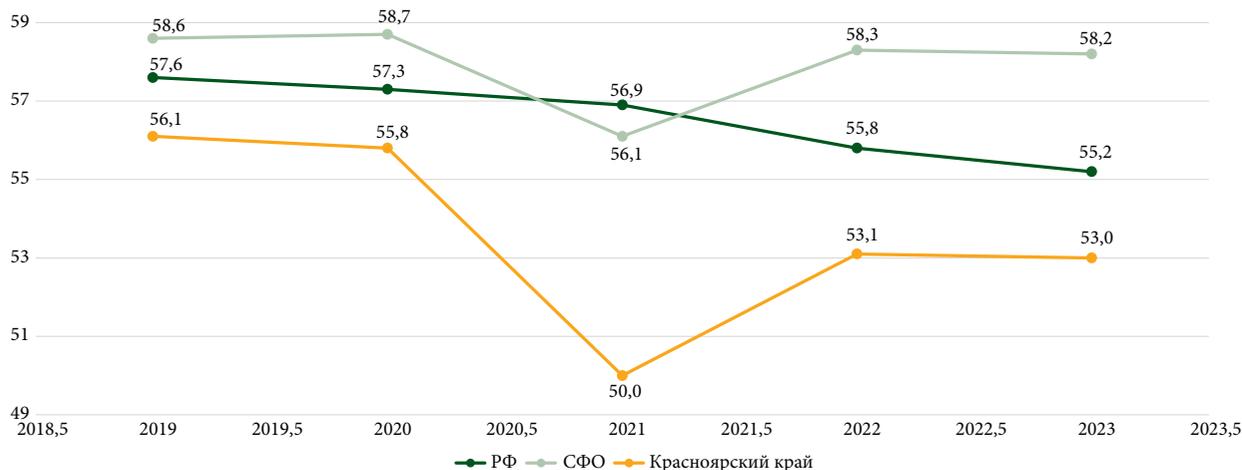


Рис. 3. Динамика доли злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных протоков на IV стадии за период 2019–2023 гг., %

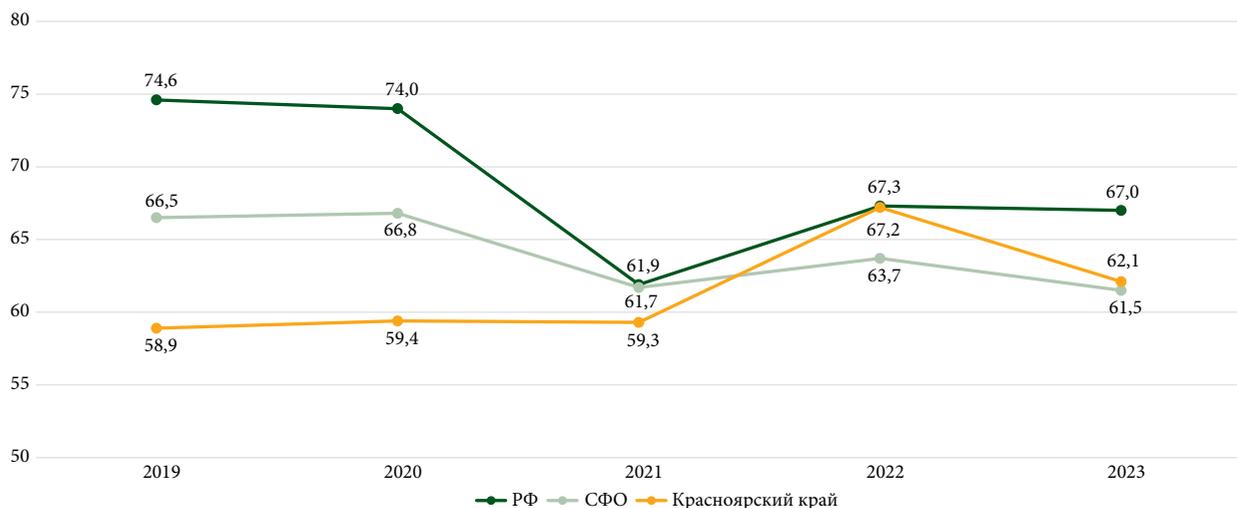


Рис. 4. Летальность на первом году жизни после установления диагноза ЗНО печени за период 2019–2023 гг., %

по Красноярскому краю в 2023 г. составляла 31,7% (в 2019 г. – 28,5%; прирост – на 11,2%), что выше, чем в среднем по СФО – 29,0%, и ниже, чем в РФ – 34,7%. При этом в субъектах СФО данный показатель в 2023 г. варьировал от 14,8% в Республике Тыва до 44,4% в Республике Алтай. Индекс накопления контингента в Красноярском крае вырос по сравнению с 2019 годом с 1,0 до 1,3.

Еще один показатель, тесно связанный с низким процентом выявления злокачественных патологий печени на ранних стадиях и большой летальностью на первом году жизни, – абсолютное число умерших от данного заболевания. За период с 2019 по 2023 г. число зарегистрированных случаев смерти от злокачественных опухолей печени и внутрипеченочных протоков в Красноярском крае уменьшилось на 18,9% (с 359 в 2019 г. до 291 случая в 2023 г.). Динамика в сторону уменьшения числа умерших отмечается и на территории СФО (снижение показателя на 8,16%). В РФ, наоборот, произошло увели-

чение абсолютного числа умерших от ЗНО печени на 1,4% (с 10 430 случаев в 2019 г. до 10 571 в 2023 г.). «Грубый» показатель смертности от злокачественных опухолей печени и внутрипеченочных протоков на 100 тысяч населения в Красноярском крае в 2023 г. по сравнению с 2019 г. уменьшился на 18,2% (с 12,51 до 10,23). Схожая ситуация с данным показателем отмечается и на территории СФО, где произошло снижение показателя на 4,5% (2019 г. – 9,27 на 100 тыс. населения, 2023 г. – 8,85 на 100 тыс. населения). В РФ «грубый» показатель смертности на протяжении пяти лет был существенно ниже, чем в СФО и Красноярском крае – в 2023 г. – 7,23 на 100 тыс. населения (рис. 5).

Проведенный анализ онкоэпидемиологических показателей свидетельствует о необходимости применения комплекса организационно-методических мероприятий, направленных на эффективную диагностику рака печени и внутрипеченочных протоков, в том числе на выделение из общей популяции

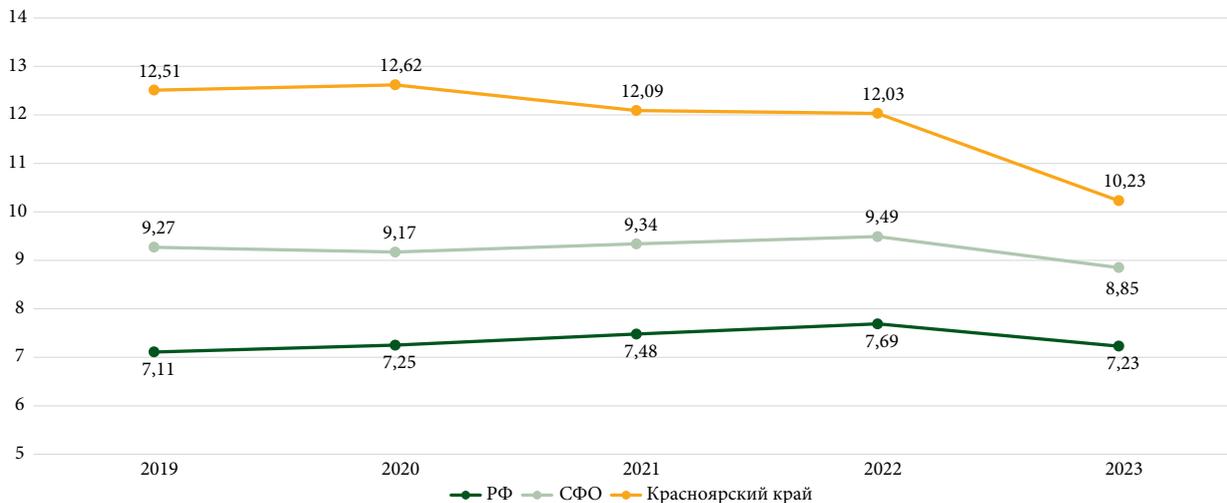


Рис. 5. Динамика смертности от рака печени и внутриспеченочных протоков на 100 тыс. населения за период 2019–2023 гг.

пациентов группы высокого риска развития заболевания и поиск наиболее оптимальных подходов к ее обследованию.

Для стратификации пациентов на группы риска развития заболевания проведен обширный преаналитический этап. Известно, что гепатоцеллюлярная карцинома развивается чаще всего на фоне цирроза печени (около 80% случаев) или хронического воспаления любой этиологии: вирусных гепатитов В и С, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, первичного склерозирующего и аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени и нарушениях состояния иммунной системы, при которых происходит повреждение печени с исходом в хронический гепатит и цирроз. Вирусные гепатиты В и С – самый частый фактор риска, являющийся причиной ГЦК в 50% и 15% случаев соответственно [9–13]. Для Красноярского края проблема хронического вирусного гепатита (ХВГ) является наиболее актуальной, поскольку уровень заболеваемости ХВГ в регионе на 84,9% выше показателя заболеваемости по РФ (Красноярский край – 55,3 случая, РФ – 29,9 на 100 тыс. населения в 2022 г.). На долю хронического гепатита С приходится 81,0% от всех случаев ХВГ. Распределение по генотипам следующее: первый генотип – 47,0% случаев, второй генотип – 8,0%, третий генотип – 45,0% [14]. Наибольшая распространенность заболевания наблюдается среди лиц трудоспособного возраста. На долю пациентов в возрасте 30–49 лет приходится 64,0% случаев. Одним из факторов, способствующих большому показателю заболеваемости ХВГ, является низкий защитный титр антител. В 2023 г. в рамках серологического мониторинга напряженности иммунитета выявлена значительная доля серонегативных лиц среди привитых против гепатита В – 50,6%, в том числе в возрасте 3–4 лет – 16,6%, 16–17 лет – 28,5%, 20–29 лет – 6,3%, 30 лет и старше – 48,6%, при нормативном показателе не

более 10,0%, что свидетельствует о низком фактическом состоянии иммунитета к вирусному гепатиту В у взрослых и детей [15].

В подавляющем большинстве случаев, когда диагноз рак печени ставится на поздних стадиях, речь идет о пациентах, которые не проходили регулярные медицинские осмотры и диспансеризацию. У этих людей есть множество факторов риска, которые могут привести к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Данный факт обусловлен низким уровнем осведомленности населения в вопросах здоровья, порядка оказания онкологической помощи, функционирования смотровых кабинетов, проведения диспансеризации и скрининга злокачественных новообразований.

Также существует проблема недостаточной онкологической настороженности среди врачей первичного звена. Они не всегда следуют установленному алгоритму действий при подозрении на ЗНО. Это может привести к увеличению времени, затрачиваемого на диагностику, или к потере пациента из-под наблюдения. Организация информированного обмена между различными специалистами повышает преемственность в ведении пациентов.

С целью сохранения здоровья населения в Красноярском крае, начиная с июня 2024 г., была запущена программа по информированию населения и специалистов первичного звена о проблеме гепатоцеллюлярной карциномы. В отношении пациентов – это привлечение средств массовой информации: запись четырех интервью со специалистами, занимающимися патологиями печени на базе различных медицинских учреждений (КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (КККОД), КГБУЗ ККБ и ФСНКЦ ФМБА России); запуск двух информационных роликов с участием главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Красноярского края по онкологии и инфекционным



Таблица 1. Рекомендации по скринингу гепатоцеллюлярной карциномы

Профессиональное сообщество	Рекомендованный комплекс обследований
AASLD (Американская Ассоциация по изучению болезней печени)	УЗИ печени каждые 4–8 месяцев
EASL (Европейская Ассоциация по изучению печени)	УЗИ печени каждые 6 месяцев
APASL (Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени)	УЗИ печени и АФП каждые 6 месяцев
NCCN (Национальная ассоциация по изучению рака)	УЗИ печени +/- АФП каждые 6–12 месяцев
VA-USA (Департамент по делам ветеранов США)	УЗИ печени +/- АФП каждые 6 месяцев
JSH-NCC (Японское Общество Гепатологов)	Высокий риск: УЗИ печени и АФП/ДКП/АФП-L3 каждые 6 месяцев Очень высокий риск: УЗИ печени и АФП/ДКП/АФП-L3 каждые 3–4 месяца + КТ/МРТ каждые 6–12 месяцев

болезням в медицинских организациях, имеющих прикрепленное население и занимающихся проведением диспансеризации и профилактических медицинских осмотров. Информирование было направлено на освещение причин развития ГЦК, способах предупреждения этого процесса и вариантах лечения. Интервью и видеоролики демонстрировались во всех медицинских организациях г. Красноярска и Красноярского края.

С целью информирования специалистов медицинских организаций на территории края были организованы ежемесячные видеоселекторные совещания (ВКС) по вопросам стратификации групп риска, направления первичных пациентов в КККОД и вопросам динамического наблюдения за пациентами либо в организациях прикрепления, либо в КККОД – всего более 12 ВКС за 6 месяцев. На ВКС приглашались врачи-онкологи, терапевты, инфекционисты, гастроэнтерологи и другие узкие специалисты, отвечающие за вопросы маршрутизации и оказания помощи пациентам с подозрением и диагнозом ГЦК. С целью своевременного обнаружения патологических изменений у пациентов с ХВГ в рамках Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 168н от 15.03.2022 г. «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» закреплен перечень обследований: определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Кратность проведения динамического наблюдения зависит от наличия у пациентов тяжелого фиброза или цирроза печени. Раз в год наблюдаются пациенты без цирроза, два раза в год на динамическое наблюдение приглашаются пациенты с циррозом печени [16].

В ряде стран в основе скрининга/ранней диагностики лежит использование УЗИ совместно с определением уровня АФП или без него. Особое внимание стоит уделить рекомендациям JSH-NCC (Японское Общество Гепатологов), в которых для диагностики, помимо стандартных методик, призывают проводить предварительную стратификацию пациентов по уровню риска (высокий или очень высокий) и в за-

висимости от этого принимать решение об использовании более специфичных комбинаций биомаркеров и методов лучевой диагностики [17–22]. Сравнение перечня обследований, одобренных и утвержденных в различных ассоциациях, представлено в табл. 1. Несмотря на одобрение комбинации АФП + УЗИ, которая обладает чувствительностью 63,0%, и охват диспансерным наблюдением пациентов со степенью фиброза F3–F4 на территории Красноярского края, эпидемиологические показатели остаются на низком уровне [23], что влияет на выбор метода лечения и дальнейший прогноз пациента [8].

Важным элементом своевременной диагностики является использование современных доказанных методов диагностики/выявления ГЦК. Особенно в зоне повышенного внимания должны находиться пациенты с высоким риском возникновения ГЦК, для которых необходимо выбрать более эффективный комплекс обследования (т.е. обладающий большей чувствительностью). Поэтому следующим этапом организации междисциплинарного подхода было определение группы высокого риска возникновения ГЦК и создание алгоритма маршрутизации пациентов по «зеленому коридору» до врача-онколога. Обсуждение было вынесено на рабочую группу Министерства здравоохранения Красноярского края, куда вошли специалисты первичного звена и узкие специалисты, занимающиеся патологиями печени. Критерии для отбора были заданы следующие: возраст 40–70 лет, степень фиброза печени F3–F4, длительность цирроза 5 и более лет.

Стоит отметить, что в настоящее время в регионе осуществляется учет пациентов, страдающих вирусными гепатитами. В регистре помимо основных сведений о больных фиксируется степень фиброза печени, определенная с помощью эластографии. Это позволило выделить группу лиц, находящихся в группе высокого риска, этиологией развития цирроза у которых является вирусный гепатит, для участия в проекте по скринингу и ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы.

На сегодняшний день маршрут пациента, независимо от принадлежности к группе высокого или



умеренного риска с подозрением на ГЦК, составляет до 63–69 дней. Пациент до момента верификации диагноза и назначения соответствующих терапевтических опций проходит консультацию у врачей разных специальностей (инфекциониста, терапевта, гастроэнтеролога, хирурга и других). Разобщенность действий специалистов, отсутствие преемственности и единых стандартов ведения данной группы пациентов усугубляют проблему смертности от ГЦК. Также большая продолжительность маршрута пациента не укладывается в сроки программы государственных гарантий, в которой временной интервал от подозрения на злокачественное новообразование до постановки диагноза не должен превышать 14 дней [24].

Данные о факторах риска развития ГЦК позволяют определить пациентов, относящихся к группе высокого риска, для формирования модели наблюдения специалистами из междисциплинарной команды. В свою очередь, своевременная диагностика рака печени для пациентов из группы высокого риска позволяет сократить время с момента подозрения ЗНО до начала специализированного лечения [25]. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению ГЦК улучшает систему направления пациентов, сокращая время до получения медицинской помощи. Одно из первых крупных исследований по формированию такого подхода было проведено в Дании в 2009 г. Правительство учредило программу ускоренного алгоритма оказания медицинской помощи (Fast Track Clinical Pathways — FTCP), чтобы ускорить процесс диагностики и лечения злокачественных новообразований, в том числе ГЦК. В нее были включены подряд 309 пациентов с подозрением на ГЦК, 79 из них получили направления к узким специалистам в 2007–2008 гг. (до учреждения FTCP), а 230 пациентов — в 2009–2011 гг. Из них у 271 пациента (88,0%) была диагностирована ГЦК, а у 161 пациента (60,0%) — цирроз, в большинстве случаев вызванный употреблением алкоголя [26].

Алгоритм маршрутизации пациентов на территории края начинался со стратификации пациентов высокого риска развития ГЦК инфекционистами, гастроэнтерологами и терапевтами — специалистами первого звена междисциплинарной команды. Пациенты этой группы отбирались во время приема в рамках динамического наблюдения согласно Приказу 168н в поликлиниках прикрепления и направлялись в КККОД для заполнения анкеты на определение риска развития ГЦК у пациентов с циррозом печени. Ежедневно специалистами первичного звена медицинских организаций г. Красноярска в КККОД направлялось около 30–50 человек из группы риска. Анкета включала в себя вопросы об этиологии цирроза печени, наличии вирусного гепатита и его лечении, наличии сопутствующих патологий, таких как варикозное расширение вен пищевода или желудка, сахарный диабет. Ряд вопросов о семейном анамнезе онкологических заболева-

ний, в частности анамнеза по ГЦК, и блок вопросов, посвященный лабораторным и инструментальным обследованиям пациента. Сбор данных по вопросам, отраженным в анкете, помог параллельно с приемом первичных пациентов сформировать пилотный регистр пациентов с циррозом различной этиологии, входящих в группу высокого риска возникновения рака печени. Формирование регистра также было направлено на планирование объемов динамического наблюдения и определение персонализированного подхода в маршрутизации пациентов высокой группы риска с целью своевременной диагностики ГЦК на ранней стадии.

Для пациентов, относящихся к группе высокого риска, на территории Красноярского края в качестве пилотного проекта было выбрано определение онкомаркеров АФП в сочетании с PIVKA-II (протеин, индуцируемый отсутствием витамина K2) с последующим применением калькулятора GAAD для расчета риска ГЦК. Чувствительность данного метода составляет 73,1%, что выше чувствительности АФП + УЗИ (63,0%) [27, 28]. Вторым этапом после применения калькулятора GAAD было направление пациента на магнитно-резонансную томографию (МРТ) с применением гепатоспецифичного контраста. Стоит отметить, что частота выявления ГЦК у пациентов высокой группы риска на ранних стадиях при использовании УЗИ составляет 28,0%, в то время как частота выявления ГЦК при использовании МРТ с контрастным усилением составляет 86,0% [29]. Забор крови на два специфических онкомаркера проходил на базе КККОД с одновременным заполнением анкеты на определение риска развития ГЦК.

С целью оптимизации маршрутизации пациентов с ГЦК в Красноярском крае была сформирована многопрофильная комиссия, включающая различных специалистов на всех этапах курации пациента. На этапе диагностики в монопрофильную комиссию включались рентгенолог, инфекционист, гастроэнтеролог и патоморфолог. Специалисты отвечали за интерпретацию МРТ-исследований с гепатотропным контрастом и гистологических исследований, определение стадии поражения печени по Барселонской системе BCLC и выявление портальной гипертензии. Стоит отметить, что с целью повышения доступности МРТ-исследований на территории края был разработан и утвержден тариф на проведение МРТ с гепатотропным контрастом, оплачиваемый за счет средств ОМС.

На следующем этапе междисциплинарный консилиум определял план лечения пациента на основании стадии заболевания и особенностей пациента. В многопрофильную комиссию включались: хирург, трансплантолог и онколог (специалист по противораковой лекарственной терапии). Основной задачей являлось определение дальнейшей тактики ведения пациента и выбор метода лечения. Работа многопрофильной комиссии проводилась не реже одного раза в неделю, с формированием



тактики диагностики, лечения, динамического наблюдения за каждым пациентом.

Междисциплинарный подход для пациентов повышенного риска необходимо расширять дальше, чтобы охватить все этапы: от подозрения на ГЦК до лечения и динамического наблюдения за пациентами. В журнале «Актуальные проблемы хирургии» была опубликована работа, авторы которой взаимозаменяемо используют понятия скрининг, ранняя диагностика и динамическое наблюдение за пациентами из группы риска по ГЦК. Большую роль в междисциплинарной команде они отводят врачам-рентгенологам, которые занимаются визуализацией при неинвазивной диагностике ГЦК. От их работы зависит, к каким специалистам из большой команды, занимающейся лечением, пациент попадет на первом этапе лечения патологии [30].

Формирование регистра пациентов с повышенным риском развития ГЦК поможет не только в планировании объемов динамического наблюдения, но и, возможно, позволит выявить факторы риска, которые будут характерны именно для Красноярского края. Такую работу ретроспективно удалось провести коллективу авторов из Хьюстона, штат Техас, которые включили в общей сложности 130 медицинских учреждений и статистически значимо доказали влияние неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на риск развития ГЦК [30].

Разработка и внедрение в Красноярском крае междисциплинарного подхода к ранней диагностике пациентов высокого риска развития ГЦК показало свою актуальность и необходимость. Ожидаемо произошло не только увеличение общего количества впервые выявленных случаев ГЦК (с 346 случаев в 2023 г. до 457 случаев в 2024 г. – прирост показателя на 32,1%), но и увеличение доли новых случаев, обнаруженных на ранних стадиях, с 18,3% до 24,5% (прирост показателя на 33,9%).

Работа в многопрофильной команде способствовала увеличению количества хирургических методов лечения ГЦК на 16,5% (2023 г. – 97 случаев, 2024 г. – 113 случаев) и количества биопсий печени на 33,2% (2023 г. – 407 биопсий, 2024 г. – 542 биопсии). Отмечается увеличение доли противоопухолевого лечения, в т.ч. иммунотерапии (атезолизумабом + бевацизумабом) на 85,0% (2023 г. – 20 пациентов, 2024 г. – 37 пациентов).

Таким образом, проведенный в регионе комплекс организационно-методических мероприятий позволил повысить осведомленность пациентов и их родственников о важности скрининга ГЦК. Закономерно наметилась тенденция роста общей заболеваемости ГЦК со снижением количества случаев, обнаруженных на III–IV стадиях, что носит для региона положительный социально-экономический эффект. ☺

Литература

1. CANCER TODAY. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home> (дата обращения: 14.02.2025).
2. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). <https://mkb-10.com/> (дата обращения 14.02.2025).
3. Paradis V., Zucman-Rossi J. Pathogenesis of primary liver carcinomas. *J. Hepatol.* 2023; 78 (2): 448–449.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2022 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
9. Coleman W.B. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr. Mol. Med.* 2003; 3 (6): 573–588.
10. Omata M., Cheng A-L., Kokudo N., et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol. Int.* 2017; 11: 317–370.
11. Kudo M., Matsui O., Izumi N., et al. JSH Consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan. *Liver Cancer.* 2014; 3: 458–468.
12. GLOBOCAN 2016. Makarova-Rusher O.V., Altekruse S.F., McNeel T.S., et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer.* 2016; 122 (11): 1757–1765.



ЗА РУКУ

На сайте Вы найдете истории успешного лечения пациентов с раком печени



zaruku.com — медиа для онкопациентов, их близких и всех, кто находится в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого пузыря



Рак молочной железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое



13. Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 4: 4–12.
14. Чепижко Т.Г., Харампьева Н.Ю., Чернова О.П. и др. Характеристика эпидемического процесса вирусного гепатита на территории Красноярского края. Вирусные гепатиты. 2022; 2: 465.
15. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых, 2019.
16. Приказ Минздрава России от 15.03.2022 N168н (ред. от 28.02.2024) «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».
17. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2018; 67 (1): 358–380.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 2018; 69 (1): 182–236.
19. Omata M., Cheng A.-L., Kokudo N., et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol. Int. 2017; 11: 317–370.
20. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for hepatobiliary cancers v1.2019. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. Accessed January 7, 2019.
21. US Dept of Veterans Affairs. Available at: <https://www.hepatitis.va.gov/pdf/HCC-multidisciplinary-management-best-practices.pdf> Accessed January 7, 2019.
22. Kokudo N., Takemura N., Hasegawa K., et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. Hepatol. Res. 2019; 49 (1): 1109–1113.
23. Наумова Т.Н., Пермякова К.Д., Забродская Т.Е. и др. Состояние онкологической помощи в Красноярском крае в 2023 году. Современные достижения онкологии в клинической практике. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Красноярск, 17–19 октября 2024 года. Красноярск: тип. РПФ «СМИК», 2024. С. 261–268.
24. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.12.2024 г. № 1940 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов».
25. Shah P. A., Patil R., Harrison S. A. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: the growing challenge. Hepatology. 2023; 77 (1): 323–338.
26. Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., et al. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. Ann. Intern. Med. 2012. 19; 156 (12): 841–847.
27. Zhang B.-H., Yang B.-H., Tang Z.-Y., et al. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2004; 30: 417–422.
28. Tzartzeva K., Obi J., Rich N.E., et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Gastroenterology. 2018; 154 (6): 1706–1718.
29. Chapman W.C., Korenblat K.M., Fowler K.J., et al. Hepatocellular carcinoma: where are we in 2018. Curr. Probl. Surg. 2018; 55 (11): 450–503.
30. Kanwal F., Kramer J.R., Mapakshi S., et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2018; 155 (6): 1828–1837.

Development of Methodological Approaches to the Management of Oncoepidemiological Indicators Based on the Model of Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in the Krasnoyarsk Territory

R.A. Zukov, PhD^{1,2}, I.P. Safontsev, PhD^{1,2}, V.A. Komissarova^{1,2}, D.A. Stoyan^{1,2}

¹ A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

² V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

Organizational and methodological work aimed at public awareness, stratification of risk groups, development of a screening program for hepatocellular carcinoma for high-risk groups, formation of an interdisciplinary team at the regional level, monitoring patient routing and meeting deadlines at various stages can have a positive impact on oncoepidemiological indicators. An increase in the proportion of newly diagnosed cases in the early stages, in turn, allows the use of modern approaches and technologies for the treatment of patients: surgical treatment, transarterial chemoembolization, new antitumor therapy regimens.

Keywords: hepatocellular carcinoma (HCC), liver cancer, liver cirrhosis, GAAD calculator, MRI with hepatospecific contrast, interdisciplinary consultation, patient routing



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам – онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





Метод цитологической диагностики новообразований кожи в условиях центров амбулаторной онкологической помощи Самарской области

Н.В. Вартамянц¹, О.С. Золотовицкая², О.А. Ланских³, С.Ю. Насибулина⁴,
Н.Я. Паненшина⁵, Н.И. Швыряева⁶

Адрес для переписки: Ольга Саввична Золотовицкая, olegzolotovickij@yandex.ru

Для цитирования: Вартамянц Н.В., Золотовицкая О.С., Ланских О.А. и др. Метод цитологической диагностики новообразований кожи в условиях центров амбулаторной онкологической помощи Самарской области. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (9): 32–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-9-32-35

В последние годы отмечен рост числа больных злокачественными опухолями кожи, в первую очередь базальноклеточной карциномой. Базальноклеточный рак кожи – самая частая немеланоцитарная злокачественная опухоль кожи из эпителиальных клеток – базальных клеток эпидермиса.

Цель. *Оценить возможности цитологического метода в диагностике новообразований кожи, рассчитав показатели его диагностической эффективности при обследовании больных в центрах амбулаторной онкологической помощи больниц г. Самары и Самарской области.*

Материал и методы. *Материал цитологического исследования в виде соскобов или мазков-отпечатков образований кожи получен у 1212 пациентов в центрах амбулаторной онкологической помощи медицинских учреждений г. Самары и Самарской области за 2024 г. Проведено цитологическое сопоставление результатов морфологического исследования образований кожи в 104 наблюдениях.*

Результаты. *Рассчитаны показатели чувствительности и специфичности цитологического исследования в диагностике злокачественных новообразований кожи, которые составили 96,9% и 88,0% соответственно.*

Обсуждение. *Цитологическое исследование эксфолиативного материала образований кожи – неинвазивная, простая в исполнении методика по сравнению с гистологическим исследованием биоптата, с возможностью диагностики в кратчайшие сроки, позволяющая ускорить маршрутизацию пациента. Полученные показатели чувствительности и специфичности согласуются с данными литературы.*

Заключение. *Цитологическое исследование кожи имеет высокие показатели диагностической точности, особенно в выявлении злокачественных процессов.*

Ключевые слова: *цитологическая диагностика новообразований кожи, базальноклеточный рак, чувствительность и специфичность цитологического исследования*

Введение

В последние годы отмечен рост числа больных злокачественными опухолями кожи, в первую очередь базальноклеточной карциномой. В 2021 г. заболеваемость злокачественными опухолями кожи (кроме меланомы) в России составила 68 240 случаев, в Самарской области – 2034 случая; заболеваемость меланомой в России

в 2021 г. – 11 283 случая, из них в Самарской области – 280 случаев. Распространенность злокачественных опухолей кожи в 2021 г. составила 302 больных на 100 000 населения, в то время как в 2011 г. – 246 больных. Распространенность меланомы составила 48 больных на 100 000 населения в 2011 г., а в 2021 г. – 70 больных на 100 000 населения. Удельный вес злокачественных



новообразований (ЗНО) кожи, выявленных на первой – второй стадии из числа впервые выявленных ЗНО в России в 2021 г., составил 96,9% [1].

Задача своевременной диагностики и лечения опухолей наружных локализаций остается актуальной, а наличие центров амбулаторной онкологической помощи способствует их активному выявлению. Базальноклеточный рак (БКР) кожи – самая частая немеланоцитарная злокачественная опухоль кожи из эпителиальных клеток, являющихся базальными клетками эпидермиса. В Российской Федерации, как и во многих странах мира, БКР не учитывается отдельно от других немеланоцитарных опухолей кожи, однако, по некоторым данным, на БКР приходится до 80% всех случаев немеланоцитарных опухолей кожи [2].

Не существует единого этиологического фактора для развития опухолей кожи. Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм базальноклеточного рака кожи следует считать воздействие ультрафиолетового излучения типа В (длина волны 290–320 нм) и типа А (длина волны 320–400 нм). При этом чувствительность кожи к ультрафиолетовому воздействию различается у людей и может быть классифицирована на шесть типов, где первый и второй отличаются наибольшей чувствительностью (и, соответственно, вероятностью возникновения солнечного ожога), а пятый и шестой – наименьшей чувствительностью. Рост шансов заболеть БКР отмечается при длительности кумулятивного солнечного воздействия около 30 тысяч часов, а далее выходит на плато. Также следует отметить такие факторы риска, как врожденный или приобретенный иммунодефицит (например, после трансплантации органов или при заболеваниях, связанных с необходимостью принимать иммуносупрессанты), пигментная ксеродерма. Описана связь между искусственным ультрафиолетом (в том числе PUVA-терапией) и повышением риска возникновения немеланоцитарных опухолей кожи. Лица, имеющие контакт с мышьяком и ионизирующей радиацией, также имеют повышенный риск возникновения БКР. Во многих случаях немеланоцитарные опухоли кожи развиваются на фоне предшествующих предопухолевых новообразований (например, актинического кератоза), которые также часто могут быть обнаружены на соседних со злокачественной опухолью участках кожи [3, 4].

Особенностями клинической картины БКР являются местно-деструктивный медленный рост, крайне редкое метастазирование и разнообразие клинических форм.

Согласно клиническим рекомендациям 2020 г., критериями установления диагноза «базальноклеточный рак» являются данные анамнеза, физикального обследования (клинического осмотра) и в ряде случаев дерматоскопии, а также данные прижизненного гистологического исследования биопсийного материала или цитологического исследования опухолевого материала [5].

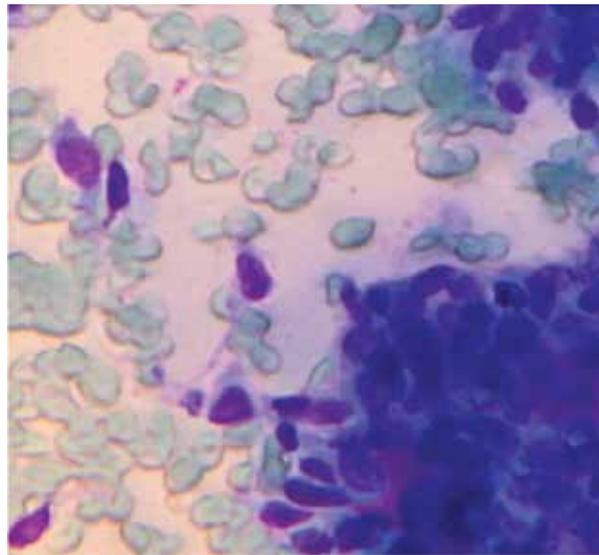


Рис. 1. Цитологический препарат: базальноклеточный рак. Окрашивание Лейкодиф 200, $\times 40$

Цель исследования – оценить возможности цитологического метода в диагностике новообразований кожи, рассчитав показатели его диагностической эффективности при обследовании больных в центрах амбулаторной онкологической помощи больниц г. Самары и Самарской области.

Материал и методы

Материал для цитологического исследования получен в 2024 г. у 1212 пациентов в центрах амбулаторной онкологической помощи больниц г. Самары и Самарской области, из них 728 мужчин и 484 женщины. Средний возраст пациентов составил 61 год (от 29 до 88 лет). Забор материала для цитологического исследования осуществлялся в виде соскобов или мазков-отпечатков с образований кожи (рис. 1). Цитологические препараты окрашивали красителем Лейкодиф 200. Световая микроскопия выполнялась при помощи микроскопа Leica 1000 (Германия) при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Микрофотографии препаратов выполнены с помощью микроскопа Nicon-PC100 (Япония). Проведено цитогистологическое сопоставление результатов морфологического исследования образований кожи в 104 наблюдениях. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.

Результаты исследования

Проанализировано 1212 наблюдений различных клинически выявленных новообразований кожи. В 88 случаях материал был оценен как неинформативный. Неинформативным считался материал, представленный преимущественно скоплениями и разрозненно лежащими роговыми чешуйками, немногочисленными клетками плоского эпителия и в ряде случаев единичными элементами воспаления.



Таблица 1. Цитологические показатели при диагностике соскобов образований кожи

Заболевание	Количество пациентов	Доля, %
Эпителиальные опухоли: базальноклеточная карцинома	961	79,3
Неопухольевые заболевания (воспаление, дискератозы, пузырьчатка, папиллома)	155	12,8
Меланоцитарные опухоли: невус	11	0,9
Меланоцитарные опухоли: меланома	11	0,9
Неинформативный материал	74	6,1
Количество наблюдений	1212	100,0

Таблица 2. Распределение выявленных базальноклеточных карцином в зависимости от локализации

Локализация	Количество пациентов	Доля, %
Лицо (нос – 42,6%, щеки – 27,3%, височная область – 11,9%, периорбитальная область – 10,5%, лоб – 4,9%, губы – 2,8%)	818	85,1
Туловище	137	14,3
Верхние и нижние конечности	6	0,6
Всего	961	100



Рис. 2. А – получение соскоба с образования кожи. Б – дерматоскопическая картина базальноклеточного рака

Таблица 3. Характеристика фона цитологических препаратов у пациентов с базальноклеточным раком

Фон препарата	Количество пациентов	Доля, %
Воспаление различной степени выраженности (острое, фибринозное, хроническое) с лимфогистиоцитарной реакцией	698	72,6
Дискератоз	263	27,4
Всего	961	100

По результатам проведенного исследования базальноклеточная карцинома кожи заняла первое место среди всех диагностированных новообразований, диагноз установлен в 79,3% наблюдений (табл. 1). В табл. 2 представлено распределение выявленных базальноклеточных карцином в зависимости от локализации.

Таким образом, открытые участки тела (зона лицевой маски – периорбитальная область, нос, губы; щеки,

лоб, волосистая часть головы) явились наиболее частой локализацией базальноклеточной карциномы. При цитологическом исследовании методом световой микроскопии мазков-отпечатков и соскобов у пациентов с БКР были обнаружены плотные группы и/или папиллярные структуры эпителиальных клеток базалоидного типа с гиперхромными ядрами, скудной базофильной цитоплазмой (рис. 2). Частой находкой в препаратах было оксифильное межучточное вещество, количество которого варьировало от незначительного (в виде тяжей) до обильного. Фон препаратов был представлен умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, в части случаев с элементами фибринозного воспаления. В табл. 3 представлена характеристика фона цитологических препаратов при базальноклеточной карциноме [8].

Таким образом, воспалительная инфильтрация и дискератоз кожи являлись ведущими фоновыми характеристиками при базальноклеточной карциноме. После цитогистологического сопоставления рассчитаны показатели чувствительности и специфичности цитологического исследования в диагностике злокачественных новообразований кожи, которые составили 96,9% и 88% соответственно.

Обсуждение

Цитологическое исследование эксфолиативного материала образований кожи – неинвазивная, простая в исполнении методика по сравнению с гистологическим исследованием биоптата, с возможностью диагностики в кратчайшие сроки, позволяющая ускорить маршрутизацию пациента. Диагностическая эффективность цитологического исследования эксфолиативного материала для первичной диагностики ЗНО кожи значительно варьирует по данным разных источников. Однако для подтверждения БКР при наличии клинического подозрения имеются доказательства высокой чувствительности и специфичности метода.

Согласно данным литературы, трудности цитологической диагностики на светооптическом уровне связаны с дифференциальной диагностикой БКР с неороговевающим плоскоклеточным раком и новообразованиями из придатков кожи, реактивными изменениями клеток плоского эпителия. Отдельно следует отметить пигментную форму БКР, которую в отдельных случаях трудно дифференцировать с меланоцитарными опухолями, в частности с невусом и меланомой [6, 7].

Несмотря на то что, согласно клиническим рекомендациям, приоритетным методом морфологической диагностики опухолей кожи является гистологическое исследование, в большинстве случаев цитологический метод адекватно дополняет диагностику, учитывая его высокие показатели чувствительности и специфичности. Так, по данным крупного метаанализа, опубликованного в 2018 г., чувствительность и специфичность цитологического исследования в диагностике БКР составили 97,5% (95% довери-



тельный интервал (ДИ) 94,5–98,9%) и 90,1% (95% ДИ 81,1–95,1%) соответственно, что согласуется с полученными авторами данными [8].

Заключение

Цитологическое исследование кожи имеет высокие показатели диагностической точности, сопоставимые с гистологическими исследованиями, особенно в выявлении злокачественных процессов. Среди аспектов, влияющих на эффективность цитологической

диагностики кожи, можно выделить следующие: качество взятия биологического материала онкологом, учет клинико-anamnestических данных и данных методов визуализации при оценке морфологической картины. Осведомленность цитологов об особенностях дифференциальной диагностики улучшит качество цитологической диагностики кожи. Онкологи должны быть осведомлены о возможностях и ограничениях цитологического исследования кожи в каждом конкретном случае. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
2. Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., et al. WHO classification of skin tumours. 4th edition, volume 11. 2018.
3. Fitzpatrick T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch. Dermatol. 1988; 124 (6): 869–871.
4. Rosso S., Zanetti R., Martinez C., et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. Br. J. Cancer. 1996; 73 (11): 1447–1754.
5. Клинические рекомендации «Базальноклеточный рак кожи» 2020 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/467_1.
6. Соколова В.К. Цитологическая диагностика опухолевых и неопухолевых поражений кожи. М.: Лаборатория клинической цитологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 2015. 64 с.
7. Ferrante di Ruffano L., Dinnes J., Chuchu N., et al. Cochrane skin cancer diagnostic test accuracy group. Exfoliative cytology for diagnosing basal cell carcinoma and other skin cancers in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 12 (12): CD013187.
8. Шапиро Н.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Цитологическая диагностика заболеваний кожи. Иркутск, 2015. 180 с.

A Method of Cytological Diagnosis of Skin Neoplasms in Outpatient Oncological Care Centers in the Samara Region

N.V. Vartanyants¹, O.S. Zolotovitskaya², O.A. Lansikh³, S.Yu. Nasibulina⁴, N.Ya. Panenshina⁵, N.I. Shvyryaeva⁶

¹ Samara Medical and Sanitary Unit No 5

² Samara City Hospital No 6

³ Kinel-Cherkasy Central District Hospital

⁴ Samara City Hospital No 7

⁵ Syzran City Hospital

⁶ Samara City Hospital No 8

Contact person: Olga S. Zolotovitskaya, olegzolotovickij@yandex.ru

In recent years, there has been an increase in the number of patients with malignant tumors of the skin, primarily basal cell carcinoma. Basal cell skin cancer (hereinafter – BCC) is the most common non-melanocytic skin cancer of epithelial cells – the basal cells of the epidermis.

***Aim.** To evaluate the capabilities of the cytological method in diagnosing skin neoplasms, by calculating the indicators of its diagnostic efficiency when examining patients in the centers of outpatient oncological care of hospitals in Samara and the Samara region.*

***Material and methods.** Material for cytological examination in the form of scrapings or smears-prints was obtained from 212 patients. A cyto-histological comparison was carried out in 104 cases.*

***Results.** Sensitivity and specificity of cytological examination in the diagnosis of malignant neoplasms of skin were calculated, which amounted to 96.9% and 88%, respectively.*

***Discussion.** Cytological examination of the exfoliative material of skin lesions is a non-invasive, simple technique compared to the histological examination of a biopsy specimen, with the possibility of diagnostics in the shortest time, which allows to speed up the patient's routing. The obtained indicators of sensitivity and specificity are consistent with the literature data.*

***Keywords:** cytological diagnosis of skin neoplasms, basal cell carcinoma, sensitivity, specificity of skin neoplasms*



¹ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

² Кубанский государственный медицинский университет

Генетические исследования крови и ротовой жидкости у женщин с *BRCA*-мутацией, больных раком молочной железы, и их родственников

А.С. Шатохина¹, М.Г. Леонов, д.м.н.², С.Д. Белоусова²,
А.А. Шатохин², С.А. Барскова¹

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, novonko@yandex.ru

Для цитирования: Шатохина А.С., Леонов М.Г., Белоусова С.Д. и др. Генетические исследования крови и ротовой жидкости у женщин с *BRCA*-мутацией, больных раком молочной железы, и их родственников. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (9): 36–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-9-36-38

*У обследованных лиц с семейным анамнезом заболевания, но без клинических признаков рака молочной железы, по результатам скринингового исследования слюны выявлены ассоциированные с опухолью мутации в гене *BRCA1*, что может представлять информацию для раннего выявления, оценки молекулярной гетерогенности заболевания, его прогноза. Сочетание параллельных исследований слюны и крови может стать основой разработки эффективных тактик скрининговых и ранних диагностических исследований с использованием неинвазивных методов.*

Ключевые слова: мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, рак молочной железы, генетическое тестирование слюны

Введение

В процессе разработки индивидуального профиля риска развития рака молочной железы (РМЖ) в семьях с сильными паттернами РМЖ были идентифицированы два гена восприимчивости к этому заболеванию – *BRCA1* и *BRCA2*. Эти гены кодируют белки-супрессоры опухоли, мутации которых индуцируют от 25 до 50% случаев наследственного РМЖ и могут быть обнаружены как у женщин, так и у мужчин [1–3]. Последние десятилетия изучение генетических аспектов злокачественных новообразований молочной железы в большей части было направлено на анализ *BRCA1/2*-мутаций. Гены-супрессоры опухолей *BRCA1/2* являются двумя основными генами предрасположенности к РМЖ и раку яичников. И было показано, что мутации в этих генах вносят вклад в патогенез рака груди и яичников. Хорошо известно, что значительная часть случаев наследственного РМЖ вызвана дефектами генов высокой пенетрантности *BRCA1* [4], *BRCA2* и *TP53* [5]. Несколько генов промежуточной пенетрантности (*CHEK2*, *ATM*, *PALB2* и *RAD50*) ответственны примерно за 5% случаев РМЖ [6–8]. Современным трендом в диагностике РМЖ является разработка неинвазивных и малоинвазивных методик. В настоящее время самая инновационная диагностическая методика в медицинской онкологии – это жидкост-

ная биопсия [9]. Она способна преодолеть ограничения биопсии тканей. Компоненты биоматериала жидкостной биопсии представляют собой белки; пептиды; метаболиты; гормоны; антитела; цитокины и аминокислоты, содержащиеся в биожидкостях; циркулирующие опухолевые клетки; внеклеточные циркулирующие опухолевые нуклеиновые кислоты, располагающиеся в экзосомах, микровезикулах и тромбоцитах. Исследования выполняются на различных биологических жидкостях, извлеченных неинвазивным способом. Белки и нуклеиновые кислоты, связанные с раковыми клетками, были обнаружены в плазме и сыворотке крови, бронхоальвеолярной, спинномозговой [10] и других жидкостях тела человека. Эти нуклеиновые кислоты и белки используются в качестве молекулярных маркеров для ранней диагностики онкологических заболеваний [11], маркеров рецидивирования [12–14], метастазирования, выживаемости и прогноза заболевания [15, 16]. Возникновение злокачественных новообразований в молодом возрасте позволяет предполагать наличие генетической предрасположенности к РМЖ у пациенток данной группы. При имеющейся предрасположенности риск его развития существенно выше при наличии отягощенного семейного анамнеза, а максимальный риск отмечен для носителей значимых терминальных мутаций [17]. Приблизительно в 5% случа-



ев РМЖ возникает на фоне носительства терминальных мутаций генов *BRCA1/2*. На долю мутаций в гене *BRCA1* приходится 84%, в гене *BRCA2* – только 0,5%.

Клинико-лабораторное исследование генетических маркеров у пациентов с наследственными формами рака имеет большое значение в диагностике и выборе оптимального лекарственного лечения. Итогом проведения таких исследований должна становиться разработка для пациента и членов его семьи индивидуальных рекомендаций по профилактике, ранней диагностике и лечению различных категорий наследственного РМЖ.

Цель исследования – определить диагностические критерии венозной крови и ротовой жидкости у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РМЖ.

Материал и методы

В исследование включены две группы обследуемых. Первая группа – 30 женщин с диагностированным *BRCA*-ассоциированным РМЖ от 35 до 60 лет. Средний возраст составил $43,2 \pm 0,7$ года. Вторая группа – 15 женщин, ближайших родственниц больных *BRCA*-ассоциированным РМЖ. Возраст обследуемых в этой группе был от 18 до 75 лет. Средний возраст составил $31,6 \pm 0,9$ года. Всем обследуемым женщинам проведено исследование крови и слюны. Взятие, предобработку и хранение биологического материала для исследований генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития онкопатологии, проводили в соответствии с инструкцией к комплексу для выделения ДНК. Цельную венозную периферическую кровь, полученную путем венепункции, собирали в пластиковые пробирки объемом 4,0 мл, содержащие в качестве антикоагулянта ЭДТА. Образцы хранили до проведения исследования не более 2–4 часов при температуре от 2 до 8 °С.

Сбор образцов ротовой жидкости (слюны) производили сами обследуемые пациенты в предоставленный стерильный пластиковый контейнер с закрывающейся крышкой. За два часа до сбора слюны исследуемые пациенты не принимали никакой пищи или напитков (за исключением чистой воды).

Непосредственно перед сбором слюны пациентам было необходимо выпить небольшое количество воды (до 200 мл). За пять минут до сбора ротовой жидкости участники прополаскивали рот водой. Затем нестимулированную слюну собирали пассивным слюноотделением в отсутствие жевательных движений в стерильные пластиковые контейнеры на 10 мл.

Сбор образцов проводился утром с 9 до 11 часов, чтобы свести к минимуму влияние циркадного ритма на секрецию, и длился от 10 до 15 минут. Процедура проводилась в комнате, где исследуемые находились в сидячем положении, слегка наклонив голову вниз, с минимальными движениями лица и губ в расслабленном положении на протяжении всей процедуры, чтобы избежать стресса. От каждого участника было получено от 3 до 6 мл ротовой жидкости. Чтобы образец соответствовал критериям исследования, он не должен был иметь признаков присутствия крови. В этой связи все образцы были проверены путем визуального осмотра, и в исследование не были включены те, где обнаружили признаки, указывающие на их загрязнение кровью. Сразу после сбора образцы

ротовой жидкости (слюны) центрифугировали (скорость 8 000 оборотов в минуту, время – 15 минут) для удаления нежелательных частиц (например, клеток), затем супернатант собирали и разделяли на аликваты, удаляя осадок. Применяли набор реагентов «ОнкоГенетика», использующих эффект флуоресценции, производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия) для выделения ДНК из периферической крови и ротовой жидкости (слюны) для выявления наследственных мутаций 185delAG, 2080delA, 4153delA, 5382insC, с.3700_3704delGTAAA, с.3756_3759delGTCT, T300G в гене человека *BRCA1* и 6174delT в *BRCA2* методом ПЦР. Подготовку к ПЦР проводили с использованием ПЦР-боксов. Набор реагентов «ОнкоГенетика» включает смеси для амплификации, специфичные для каждого генетического полиморфизма, и положительные контрольные образцы.

Результаты и их обсуждение

Пригодность слюны в качестве альтернативного источника геномной ДНК для идентификации зародышевых мутаций в генах *BRCA1/2* с помощью секвенирования следующего поколения не вызывает сомнений. У обследованных лиц с семейным анамнезом заболевания, но без клинических признаков РМЖ, по результатам скринингового исследования слюны выявлены ассоциированные с опухолью мутации в генах *BRCA*, что может предоставить информацию для раннего выявления, оценки молекулярной гетерогенности заболевания и его прогноза. Сочетание параллельных исследований слюны и крови может стать основой разработки эффективных тактик скрининговых и ранних диагностических исследований с использованием неинвазивных методов.

В первой группе обследуемых у больных с *BRCA*-ассоциированным РМЖ результаты ПЦР-диагностики на наличие указанных мутаций в венозной крови и ротовой жидкости (слюны) совпали в 100% случаев. Во второй группе обследованных родственников больных (женщины первой линии родства – дочери пациенток) была подтверждена мутация методом ПЦР крови. При проведении исследования слюны также была выявлена мутация *BRCA1* у 15 из 15 обследуемых этой группы. *BRCA2* мутаций среди обследуемых (в первой и второй группах) выявлено не было.

Генетическое тестирование для подтверждения наличия наследственных мутаций в этих генах поможет пациентам принять надлежащие профилактические меры, что приведет к меньшему количеству смертей от рака. Использование слюны в генетическом тестировании реально из-за ее лучшей транспортной стабильности по сравнению со стабильностью крови. Сравнительные исследования, проведенные нами на образцах слюны и крови от доноров, говорят о 100% совпадении результатов генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов. Идентификация патогенных мутаций зародышевой линии является широко распространенным инструментом для прогнозирования риска развития наследственного рака.

Еще одно важное преимущество, связанное со слюной как источником геномной ДНК, – ее стабильность при хранении и транспортировке. Кровь необходимо хранить в холодильнике перед обработкой для извлечения ДНК, а условия



хранения и транспортировки могут отрицательно повлиять на выход и общее качество экстрагированной ДНК.

Заключение

У обследованных лиц с семейным анамнезом заболевания, но без клинических признаков РМЖ, по результатам скринингового исследования слюны выявлены ассоциированные с опухолью мутации в гене *BRCA1*, что может представлять информацию для раннего выявления, оценки молекулярной гетерогенности заболевания, его прогноза. Сочетание с параллельным исследованием слюны и крови

может стать основой разработки эффективных тактик скрининговых и ранних диагностических исследований. Таким образом, генетическое тестирование изменений в генах *BRCA1/2* может использоваться для прогнозирования индивидуального риска развития РМЖ у пациентов с семейным анамнезом наследственного рака груди. Исследование мутации в генах *BRCA1/2* в качестве маркеров генетических признаков, ассоциированных с РМЖ, показало в 100% случаев совпадение результатов исследования периферической венозной крови и ротовой жидкости. ☺

Литература

1. Easton D.F. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res.* 1999; 1 (1): 14–17.
2. Kobayashi H., Ohno S., Sasaki Y., Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (review). *Oncol. Rep.* 2013; 30 (3): 1019–1029.
3. Michailidou K., Beesley J., Lindstrom S., et al. Genome-wide association analysis of more than 120 000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat. Genet.* 2015; 47 (4): 373–380.
4. Feunteun J. Breast cancer and genetic instability: the molecules behind the scenes. *Mol. Med. Today.* 1998; 4 (6): 263–267.
5. Eyfjörd J.E., Thorlacius S., Valgardsdottir R., et al. TP53 abnormalities and genetic instability in breast cancer. *Acta Oncol.* 1995; 34 (5): 663–667.
6. Hsu H.M., Wang H.C., Chen S.T., et al. Breast cancer risk is associated with the genes encoding the DNA double-strand break repair Mre11/Rad50/Nbs1 complex. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16 (10): 2024–2032.
7. Turnpenny P., Ellard S. *Emerys elements of human genetics.* 13-th ed. – PA. Churchill Livingstone Elsevier, 2009. 423 p.
8. Le Calvez-Kelm F., Lesueur F., Damiola F., et al. Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in CHEK2 contribute to breast cancer susceptibility: results from a breast cancer family registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res.* 2011; 13 (1): R6.
9. Crowley E., Di Nicolantonio F., Loupakis F., Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013; 10 (8): 472–484.
10. De Bont J.M., van Doorn J., Reddingius R.E., et al. Various components of the insulin-like growth factor system in tumor tissue, cerebrospinal fluid and peripheral blood of pediatric medulloblastoma and ependymoma patients. *Int. J. Cancer.* 2008; 123 (3): 594–600.
11. Johnson P.J., Lo Y.M. Plasma nucleic acids in the diagnosis and management of malignant disease. *Clin. Chem.* 2002; 48 (8): 1186–1312.
12. Honma H., Kanda T., Ito H., et al. Squamous cell carcinoma-antigen messenger RNA level in peripheral blood predicts recurrence after resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery.* 2006; 139 (5): 678–685.
13. El-Abd E., El-Tahan R., Fahmy L., et al. Serum metastasis mRNA is an important survival predictor in breast cancer. *Br. J. Biomed. Sci.* 2008; 65 (2): 90–94.
14. Vborzanger-Rousselot N., Goehrig D., Journe F., et al. Increased Dickkopf-1 expression in breast cancer bone metastases. *Br. J. Cancer.* 2007; 97 (7): 964–970.
15. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология.* 2010; 11: 258–266.
16. Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R., et al. Histologic, molecular and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics.* 2011; 31 (3): 625–646.
17. Пушкарев А.В., Меньшиков К.В., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В. и др. Роль наследственных факторов в патогенезе рака молочной железы. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020; 15 (2): 70–78.

Genetic Studies of Blood and Oral Fluid in Women with BRCA Mutation, Breast Cancer Patients, and their Relatives

A.S. Shatokhina¹, M.G. Leonov, PhD², S.D. Belousova², A.A. Shatokhin², S.A. Barskova¹

¹ Clinical Oncological Dispensary No 1, Krasnodar

² Kuban State Medical University

Contact person: Mikhail G. Leonov, novonko@yandex.ru

In examined individuals with a family history of the disease, but without clinical signs of breast cancer, the results of screening saliva revealed tumor-associated mutations in the BRCA1 genes, which may provide information for early detection, assessment of the molecular heterogeneity of the disease, and its prognosis. The combination of parallel studies of saliva and blood may form the basis for the development of effective tactics of screening and early diagnostic studies using non-invasive methods.

Keywords: mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, breast cancer, genetic testing of saliva



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>



¹ Красноярский
краевой клинический
онкологический
диспансер
им. А.И. Крыжановского

² Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. В.Ф. Войно-
Ясенецкого

Влияние современной противоопухолевой лекарственной терапии на онкоэпидемиологические показатели при раке предстательной железы в Красноярском крае

Р.А. Зуков, д.м.н.^{1, 2}, Ю.В. Анжиганова¹, И.П. Сафонцев, к.м.н.^{1, 2},
Т.Е. Забродская¹

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Анжиганова Ю.В., Сафонцев И.П., Забродская Т.Е. Влияние современной противоопухолевой лекарственной терапии на онкоэпидемиологические показатели при раке предстательной железы в Красноярском крае. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (9): 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-9-40-46

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) ежегодно растет и занимает ведущее место в структуре онкологической патологии у мужчин. В статье представлены данные, характеризующие состояние онкологической помощи при РПЖ в Красноярском крае, а также личный опыт авторов в проведении современной лекарственной терапии данного заболевания, что нашло отражение в динамике показателей одногодичной летальности и пятилетней выживаемости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, Красноярский край

По данным Global Cancer Observatory, в 2022 г. во всем мире зарегистрировано около 1,5 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) предстательной железы, что составляет 7,3% в общей структуре онкологической заболеваемости (четвертое место) и 14,2% в структуре мужской онкологической заболеваемости (второе место после ЗНО трахеи, бронхов и легкого). К 2035 г. прогнозируется рост новых случаев рака предстательной железы (РПЖ) до 2,1 млн. Что касается смертности от РПЖ, то в 2022 г. во всем мире от ЗНО предстательной железы умерли 397,4 тыс. пациентов (восьмое место в общей структуре онкологической смертности и пятое место в структуре онкологической смертности мужского населения). Прогнозируется, что к 2035 г. эта цифра вырастет на 51,8% и достигнет 603,2 тыс. случаев [1].

Высокие значения грубого показателя заболеваемости ЗНО предстательной железы в 2022 г. отмечались в европейский странах: Франция (358,4 на 100 тыс. населения), Швеция (229,0 на 100 тыс. населения), Норвегия (225,0 на 100 тыс. населения), Финляндия (216,3 на 100 тыс. населения). Самые низкие значения показателя отмечаются в странах Азии: Йемен (1,0 на

100 тыс. населения), Бутан (1,2 на 100 тыс. населения), Монголия (1,9 на 100 тыс. населения). Российская Федерация (РФ), по данным GLOBOCAN, в 2022 г. занимала 53-е место по уровню заболеваемости ЗНО предстательной железы [1].

В 2023 г. в РФ впервые выявлено 58 847 случаев ЗНО предстательной железы, рост числа новых случаев за последние пять лет составил 28,6% (2019 г. – 45 763 случая). РПЖ занимает четвертое место (8,7%) в общей структуре онкологической заболеваемости, уступая злокачественным новообразованиям трахеи, бронхов и легкого (8,7%), молочной железы (12,3%) и ЗНО кожи, кроме меланомы (13,6%). В структуре мужской онкологической заболеваемости опухоли предстательной железы занимают лидирующую позицию (19,1%) [2, 3].

Грубый показатель заболеваемости РПЖ на 100 тыс. населения в России составил 86,5, в сравнении с показателем 2022 г. (70,4 на 100 тыс. населения) отмечается рост на 22,9%. Лидирующие позиции по грубому показателю заболеваемости ЗНО предстательной железы отмечаются в Сибирском и Уральском федеральных округах (101,3 и 100,0 на 100 тыс. населения соответственно). Максимальные значения показателя забо-

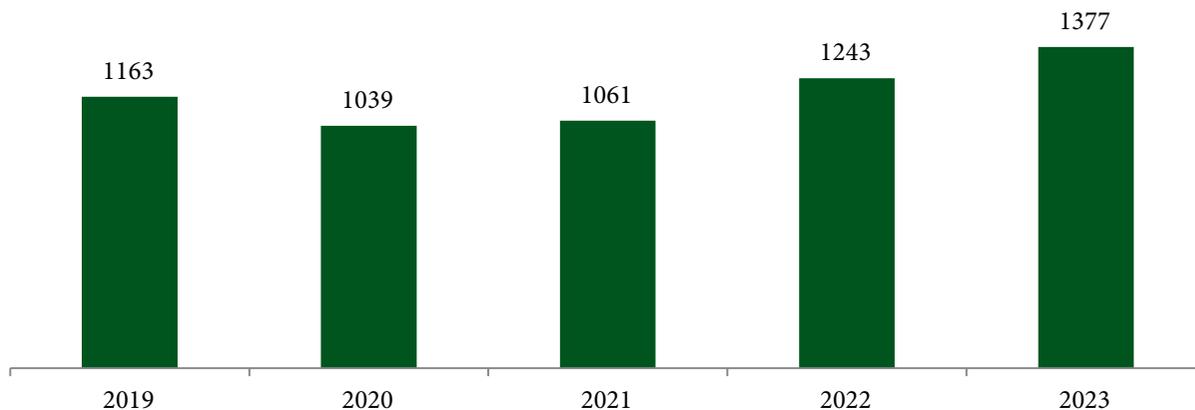


Рис. 1. Динамика впервые выявленных случаев ЗНО предстательной железы в Красноярском крае за период 2019–2023 гг.

леваемости РПЖ среди субъектов РФ отмечаются в Челябинской области (152,9 на 100 тыс. населения), Кировской области (142,2 на 100 тыс. населения), Архангельской области (140,8 на 100 тыс. населения). Что касается заболеваемости ЗНО предстательной железы на территории Красноярского края, то в 2023 г. среди десяти субъектов Сибирского Федерального округа (СФО) регион вышел на четвертое место, уступая показателям заболеваемости Омской области (110,2 на 100 тыс. населения), Алтайского края (116,1 на 100 тыс. населения) и Томской области (139,1 на 100 тыс. населения) [3].

За период 2019–2023 гг. в Красноярском крае зарегистрировано 5883 впервые выявленных случая РПЖ. За анализируемый пятилетний период рост числа впервые выявленных случаев ЗНО предстательной железы составил 18,4%: с 1163 в 2019 г. до 1377 случаев в 2023 г. (рис. 1) [2, 3].

В общей структуре онкологической заболеваемости Красноярского края рак предстательной железы занимает четвертое место (9,2 % от всех случаев рака), уступая ЗНО кожи (10,2%), трахеи, бронхов и легкого (10,5%) и молочной железы (11,9%) (рис. 2). В структуре онкологической заболеваемости мужского населения края ЗНО предстательной железы занимает первое место (19,8%).

Заболеваемость РПЖ в Красноярском крае в 2023 г. по сравнению с 2019 г. увеличилась на 20,2% (с 86,8 в 2019 г. до 104,3 на 100 тыс. населения в 2023 г.), и на протяжении всего анализируемого периода грубый показатель заболеваемости ЗНО предстательной железы превышал окружные и федеральные значения (рис. 3) [2–6].

Снижение заболеваемости ЗНО предстательной железы в Красноярском крае зарегистрировано в 2020 г. (на 10,4%; с 86,8 в 2019 г. до 77,8 в 2020 г.), что было обусловлено сокращением проведения диспансеризации и плановых амбулаторных приемов вследствие распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [2–6].

Средний возраст пациентов с ЗНО предстательной железы в РФ за период 2019–2023 гг. увеличился с 69,5 до 69,9 года [2, 3]. Средний возраст заболевших РПЖ

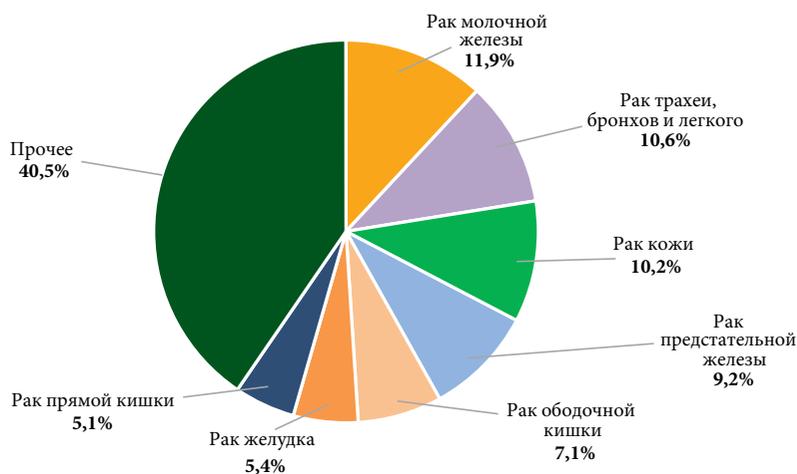


Рис. 2. Структура онкологической заболеваемости (оба пола) в Красноярском крае в 2023 г., %

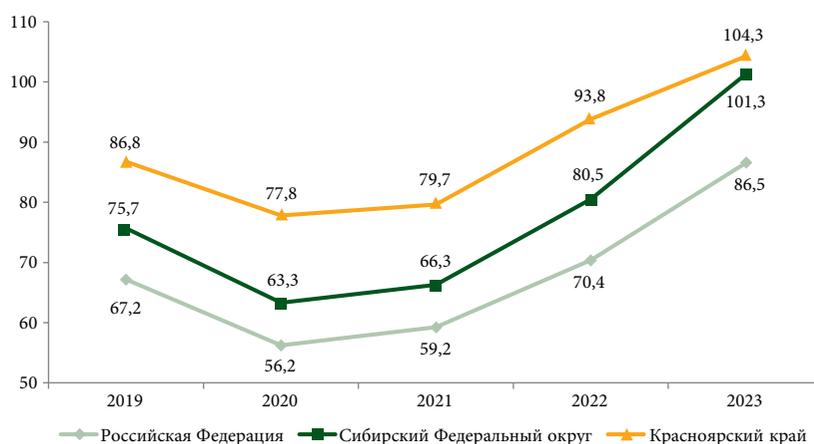
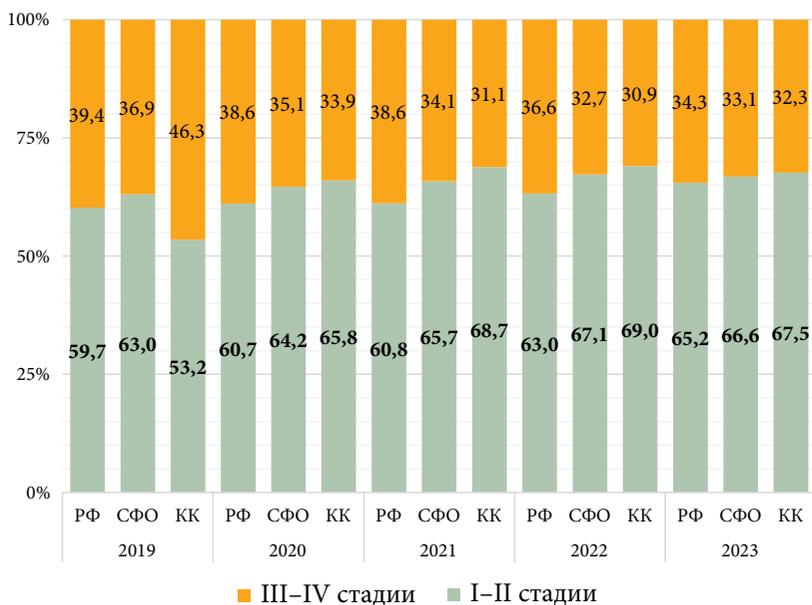


Рис. 3. Динамика грубых показателей заболеваемости за период 2019–2023 гг. (на 100 тыс. населения)

в Красноярском крае ниже, чем в РФ, и с 2019 по 2023 г. он увеличился с 69,4 до 69,5 года.

Максимальное число впервые выявленных случаев ЗНО предстательной железы в 2023 г. в РФ регистри-



Примечание. РФ – Российская Федерация, СФО – Сибирский федеральный округ, КК – Красноярский край.

Рис. 4. Динамика выявления ЗНО предстательной железы по распространенности опухолевого процесса, % (2019–2023 гг.)

руется у мужчин в возрасте 65–69 лет (14 405 случаев – 22,3%) и 70–74 лет (15 126 случаев – 25,4%) [3]. Аналогичная ситуация регистрируется на территории Красноярского края: пик заболевших отмечается среди мужчин в возрасте 65–69 лет (334 случая – 24,3%) и 70–74 лет (338 случаев – 24,5%). Успешное лечение онкологических заболеваний зависит от стадии выявленного ЗНО, и наиболее благоприятный прогноз имеют ранние стадии заболевания. Показатель выявления рака предстательной железы на I–II стадиях в Красноярском крае на протяжении 2020–2023 гг. превышал аналогичные показатели, зарегистрированные на территории РФ и СФО. За последние пять лет отмечается увеличение доли ЗНО предстательной железы, выявленной на I–II стадиях: в РФ – на 9,2% (с 59,7% до 65,2%), в СФО – на 5,7% (с 63,0% до 66,6%), в Красноярском крае – на 26,9% (с 53,2% до 67,5%). Кроме того, за анализируемый период сохраняется положительная динамика в снижении количества случаев ЗНО предстательной железы, выявленных на поздних стадиях (III–IV): в РФ – на 12,9% (с 39,4% до 34,3%), в СФО – на 10,3% (с 36,9% до 33,1%), в Красноярском крае – на 30,2% (с 46,3% до 32,3%). Кроме того, на протяжении 2020–2023 гг. показатель запущенности в Красноярском крае (КК) был ниже окружных и федеральных, самый низкий краевой показатель отмечался в 2022 г. (30,9%) (рис. 4) [7–11]. На конец 2023 г. в Красноярском крае число больных РПЖ, состоящих на диспансерном учете, составило 7 367 человек, показатель распространенности составил 258,4 на 100 тыс. населения и был выше окружного и федерального показателей (229,3 и 213,8 на 100 тыс. населения соответственно) [11]. Прирост

краевого показателя в сравнении с 2019 г. составил 28,4% [7, 11].

Показатель пятилетней выживаемости пациентов с ЗНО предстательной железы в Красноярском крае за период 2019–2023 гг. увеличился на 21,2% (с 39,1% до 47,4%), но в целом остается ниже показателей, зарегистрированных в 2023 г. в РФ – 49,1% и СФО – 47,7% [7, 11].

Показатель одногодичной летальности больных с РПЖ в Красноярском крае в 2023 г. был ниже федерального и окружного (4,9% против 5,8% и 6,6% соответственно). За период 2019–2023 гг. летальность на первом году с момента установления диагноза ЗНО предстательной железы в Красноярском крае снизилась на 5,8% (с 5,2% до 4,9%), в СФО – на 17,5% (с 8,0% до 6,6%), в РФ – на 20,5% (с 7,3% до 5,8%) [7, 11].

В 2023 г. радикальное лечение при ЗНО предстательной железы в РФ получили 20 226 пациентов (35,3% среди всех выявленных РПЖ в 2023 г.), в СФО – 2 618 пациентов (34,6% среди всех выявленных РПЖ в 2023 г.), в Красноярском крае радикальное лечение получили 885 пациентов (64,7% от всех выявленных больных с ЗНО предстательной железы) [11].

Анализ данных о лечении больных с ЗНО предстательной железы свидетельствует о сохранении в РФ и СФО высоких показателей применения хирургического метода как самостоятельного вида лечения пациентов с ЗНО предстательной железы (2019 г. – 50,7% в РФ и 39,5% в СФО; 2023 г. – 49,7% и 45,8% соответственно). В Красноярском крае в 2023 г. наибольший удельный вес имеет комбинированный метод лечения – 58,0% (в 2019 г. – 31,9%). Показатель частоты применения лучевого метода лечения в качестве самостоятельного вида лечения в РФ – 16,0%, в СФО – 17,8%, в Красноярском крае – 4,6%. Химиолучевой метод как самостоятельный вид лечения опухолей предстательной железы применялся в РФ у 4,0% больных, в СФО – у 2,5%, в Красноярском крае – у 7,1% [7, 11].

На сегодняшний день основные достижения в лечении РПЖ связаны с противоопухолевой лекарственной терапией, представленной, в частности, терапией антиандрогенами второй генерации: энзалутамидом, апалутамидом, даролутамидом. Химиотерапия доцетакселом остается стандартом лечения и может быть рекомендована пациентам с допустимыми критериями (функции костного мозга).

Выбор метода лекарственной терапии осуществляется на основании стратификации пациентов по уровню опухолевой нагрузки, согласно критериям CHAARTED и LATITUDE. Критерии CHAARTED определяют большой объем метастатического поражения: 1) наличие висцеральных метастазов, 2) ≥ 4 костных метастазов (хотя бы один метастаз за пределами позвоночника и таза). Критерии LATITUDE определяют высокий риск метастатического гормон-чувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ): 1) наличие висцеральных метастазов; 2) ≥ 3 костных метастазов любой локализации; 3) сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8.



В двух крупных рандомизированных исследованиях (ENZAMET, ARCHES) изучали добавление к андроген-депривационной терапии (АДТ) энзалутамида (160 мг в сутки) у пациентов с мГЧРПЖ. В рандомизированном исследовании третьей фазы ENZAMET сравнивалась терапия энзалутамидом в комбинации с АДТ против монотерапии АДТ у 1125 пациентов с мГЧРПЖ. Пациенты были стратифицированы по объему метастатического поражения, раннему применению доцетаксела, использованию остеомодифицирующих агентов и по количеству баллов по шкале оценки сопутствующей патологии. При первом промежуточном анализе с медианой наблюдения 34 месяца была достигнута первичная цель исследования ENZAMET в виде увеличения общей выживаемости (ОВ) больных мГЧРПЖ в группе раннего назначения энзалутамида в комбинации с АДТ (отношение рисков (ОР) 0,67; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 0,52–0,86; $p = 0,002$). Все дополнительные цели, такие как выживаемость без прогрессирования (ВБП) с оценкой по уровню ПСА и клиническому прогрессированию, имели положительное значение с преимуществом в группе комбинированной терапии с энзалутамидом. В рандомизированное исследование третьей фазы ARCHES включили 1150 пациентов с мГЧРПЖ вне зависимости от факторов прогноза течения заболевания. Пациентов рандомизировали в соотношении 1 : 1 в группу комбинации АДТ и энзалутамида и в группу АДТ + плацебо. Пациентов стратифицировали по наличию или отсутствию в анамнезе химиотерапии доцетакселом (не было, 1–5 циклов и 6 циклов) и по объему метастатического поражения (большой и малый объемы). При медиане наблюдения 14,4 месяца была достигнута первичная цель исследования ARCHES в виде увеличения ВБП у пациентов с мГЧРПЖ в группе назначения энзалутамида в комбинации с АДТ со снижением риска прогрессирования или смерти на 61% (ОР = 0,39; 95% ДИ: 0,30–0,50; $p < 0,001$). Профиль безопасности энзалутамида соответствовал полученным ранее данным в исследованиях с участием пациентов с мКРПЖ. Нежелательные явления, связанные с приемом энзалутамида в данных исследованиях, включали усталость, судороги и гипертензию. На основании этих данных, энзалутамид в комбинации с АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии первой линии у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ [12–13]. Лечение проводят до прогрессии или развития непереносимой токсичности.

STAMPEDE – это многоступенчатое исследование с несколькими группами, в котором референтная группа (кастрационная гормональная монотерапия) включала 1186 пациентов. Одной из экспериментальных групп явилась подгруппа с применением доцетаксела в комбинации с АДТ ($n = 593$), другой – подгруппа доцетаксела в комбинации с золендроновой кислотой ($n = 593$). В исследование были включены пациенты либо с M1, либо с N1, либо при

наличии двух из следующих трех критериев: T3/4, простатспецифический антиген (ПСА) > 40 нг/мл, либо группа ISUP 4–5. Также были включены пациенты с рецидивами после местного лечения, если они соответствовали одному из следующих критериев: ПСА > 4 нг/мл с временем удвоения ПСА (ВУПСА) < 6 месяцев или ПСА > 2,0 нг/мл, N1 или M1. Относительно объема метастатического поражения (большой/малый объем) стратификация не применялась [14]. Гематологическая токсичность являлась одним из наиболее частых проявлений побочных явлений терапии доцетакселом во всех данных исследованиях. Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 12–15% пациентов, фебрильная нейтропения 3-й степени – у 6–12%. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) статистически значимо снижало риск развития фебрильной нейтропении. Первичное и вторичное профилактическое лечение с применением ГКСФ должно осуществляться в соответствии с имеющимися руководствами [15, 16].

На основании этих данных доцетаксел в комбинации с кастрационной АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии у пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ, при условии, что они соответствуют критериям приема препарата [15]. Доцетаксел применяют в стандартной дозе 75 мг/м² в комбинации со стероидами в качестве премедикации. Проведение постоянной терапии глюкокортикостероидами не является обязательным. Всего рекомендуется провести шесть курсов химиотерапии в комбинации с АДТ.

Ниже представлен клинический случай с применением антиандрогена второго поколения – АА2 (энзалутамида) у большого мГЧРПЖ с наличием большой опухолевой нагрузки и выраженным проявлением метастатической болезни.

Клинический случай

Пациент 1960 г.р. обратился в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер в августе 2023 г. с жалобами на снижение массы тела до 10 кг, наличие болевого синдрома в поясничной области (по шкале выраженности боли – 7 баллов) и эпизодическую примесь крови в кале. Данные жалобы отмечает с июля 2023 г. При объективном осмотре отмечается выраженное ожирение (ИМТ 40,8 кг/м²), передвижение на сидячей коляске, на момент осмотра соматический статус ECOG 2. Пациент был дообследован. В общем анализе крови отмечается снижение тромбоцитов до $42 \times 10^9/л$, что соответствует степени G3 по шкале CTCAE v 5.0. В биохимическом анализе крови отмечается повышение АЛАТ до 200,1 Е/л, что соответствует степени G3 по шкале CTCAE v 5.0, АсАТ – 126,9 Е/л, что соответствует степени G2 по шкале CTCAE v 5.0. Инициальный уровень ПСА – 256 нг/мл.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) всего тела в августе



2023 г.: скintiграфическая картина множественного распространенного очагового поражения костной системы с патологической гиперметаболической активностью вторичного характера (метастазов) – картина близка к скintiграфическому феномену «суперскан».

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и малого таза от августа 2023 г.: МР-признаки забрюшинной лимфоаденопатии секундарного генеза, диффузных изменений поджелудочной железы. МР-признаки застоя желчи в желчном пузыре. МР-картина объемного образования предстательной железы с экстракапсулярной экстензией, инвазией в семенные пузырьки, прорастанием в полость мочевого пузыря. Регионарная лимфоаденопатия секундарного генеза. Множественные метастазы в кости.

Учитывая наличие метастатической формы РПЖ и тромбоцитопении G3, пациенту в условиях круглосуточного стационара выполнена биопсия предстательной железы из двух точек. Гистологическое заключение: в препаратах материал представлен столбиками фиброзно-мышечной ткани с ростом опухоли из полиморфных, гиперхромных, эпителиальных атипических клеток с формированием ацинарных структур, тяжелей опухолевых клеток, солидных структур, что соответствует картине ацинарной аденокарциномы по Глиссону 9 (4 + 5), G5. После биопсии пациенту потребовалась симптоматическая терапия в условиях стационара в виде переливания компонентов крови и тромбоконцентрата, гемостатическая и симптоматическая терапия.

После получения морфологической верификации был установлен диагноз. Основной: рак простаты IV стадии (инвазия в мочевой пузырь, множественные метастазы в кости, метастазы в подвздошные и парааортальные лимфоузлы), состояние после биопсии простаты от августа 2023 г. Осложнение: болевой синдром 2–3-й стадии. Паранеопластический синдром (поражение костного мозга), тромбоцитопения G3, анемия G2. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, риск 3-й степени; ожирение IV степени.

Согласно клиническим рекомендациям, распространенность метастатического процесса носит характер большой опухолевой нагрузки согласно критериям CHAARTED и LATITUDE.

Пациенту назначена терапия антиандрогеном второй генерации: энзалутамидом 160 мг один раз в сутки независимо от приема пищи на фоне терапии аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) (раствором трипторелина 11,25 мг внутримышечно один раз в 90 дней длительно), направленная на снижение уровня тестостерона до кастрационных значений. Выбор данной лечебной опции был обусловлен наличием осложнений метастатической болезни в виде поражения костного мозга и угнетения костного роста, приведших к развитию тромбоцитопении степени G3.

При очередном диспансерном наблюдении через 12 месяцев от начала лечения пациент отмечает улучшение соматического статуса, регрессию болевого синдрома и улучшение акта мочеиспускания. При объективном обследовании в общем анализе крови число тромбоцитов увеличилось до $232 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови – АлАТ 38,1 Е/л, АсАТ – 29,3 Е/л. Уровень ПСА снизился до 2,2 нг/мл. Таким образом, по лабораторным показателям отмечается выраженная положительная динамика.

По данным методов лучевой диагностики – ОФЭКТ/КТ всего тела в декабре 2024 г.: скintiграфическая картина многочисленного распространенного метаболически активного очагового поражения костной системы вторичного характера (метастазов). По сравнению с предыдущим исследованием в августе 2023 г. – без отрицательной динамики, убедительных скintiграфических признаков прогрессирования нет.

МРТ брюшной полости и малого таза в декабре 2024 г.: МР-картина выраженных стромальных и фиброзирующих изменений предстательной железы. Зона патологического МР-сигнала в правой половине железы с переходом на шейку мочевого пузыря (PI-RADS 5). Выраженные фиброзно-атрофические изменения семенных пузырьков. Лимфоаденопатия подвздошных групп вторичного характера.

В настоящее время пациент продолжает прием комбинированной терапии АА2 (энзалутамид) на фоне терапии аналогами ЛГРГ без нежелательных явлений.

Приведенный клинический случай демонстрирует результаты использования современной гормональной терапии у больных РПЖ. Так, комбинированная гормональная терапия энзалутамидом и аналогами ЛГРГ является предпочтительной опцией лечения у больных мГЧРПЖ с большой опухолевой нагрузкой и наличием осложнений метастатической болезни, а также имеет хороший профиль переносимости. При этом в случае прогрессирования заболевания у пациентов сохраняются возможности для последующих линий терапии, таких как химиотерапия, системная радионуклидная терапия и таргетная терапия, что позволяет увеличить продолжительность и качество жизни больных раком предстательной железы.

Таким образом, внедрение в повседневную практику современной противоопухолевой лекарственной терапии стало неотъемлемым стандартом лечения онкологических заболеваний, что существенным образом улучшило результаты лечения и повлияло на динамику онкоэпидемиологических показателей. На примере Красноярского края показано, что у больных раком предстательной железы за последние пять лет показатель одногодичной летальности снизился более чем на 5%, показатель пятилетней выживаемости вырос на 21%, что позволило увеличить контингент пациентов, находящихся на учете, с 5 789 человек в 2019 г. до 7 376 человек в 2023 г., а индекс накопления с 5,2 до 5,7. ☺



ЗДЕСЬ И СЕЙЧАС нанесите удар по мГЧРПЖ с препаратом КСТАНДИ

- ✓ Нанесите удар в первой линии с препаратом **КСТАНДИ**, который достоверно улучшает **4-летнюю выживаемость** у мужчин с мГЧРПЖ^{1,2}
 - **7 из 10** пациентов с мГЧРПЖ **живы** через 4 года²
 - **КСТАНДИ** снижает риск смерти на **34%** по сравнению с плацебо и АДТ²
- ✓ Более **1 000 000 пациентов** во всем мире получали терапию препаратом **КСТАНДИ**^{**6}
- ✓ **КСТАНДИ** – единственный* зарегистрированный в РФ антиандроген, увеличивающий продолжительность жизни пациентов с тремя типами РПЖ: мГЧРПЖ, нМКРРПЖ, мКРРПЖ¹⁻⁵



С общей характеристикой лекарственного препарата Кстанди можно ознакомиться на информационном портале – https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

Переход по коду осуществляется на страницу, которую не контролирует ООО «Астеллас Фарма Продакшен» (владелец материала).

*По данным www.gfs.rosminzdrav.ru по состоянию на декабрь 2024 года.

**Рассчитано на основе данных о продажах в мире и данных по применению в условиях реальной клинической практики.

РПЖ=рак предстательной железы;

мГЧРПЖ=метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы;

нМКРРПЖ=неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы;

мКРРПЖ=метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Литература:

1. Общая характеристика лекарственного препарата Кстанди (РУ: ЛП-№(002449)-(РГ-РУ) от 31.05.2023) доступна на информационном портале Евразийского экономического союза <http://eec.eaunion.org/>
2. Armstrong AJ et al., J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1616-1622.
3. Sternberg CN et al., N. Engl J. Med. 2020 Jun 4; 382 (23): 2197-2206.
4. Armstrong AJ et al., Eur Urol. 2020 Sep;78(3):347-357.
5. Scher HI et al., N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
6. <https://www.astellas.com/en/news/27731>



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ:
ООО «Астеллас Фарма Продакшен», 109147, Россия, г. Москва,
ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

MAT-RU-XTD-11-2024-BRG-000534



Литература

1. GLOBOCAN 2022: estimates cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2022. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2020.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2024.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2021.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2022.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Лисичникова И.В. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2023.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2020.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2021.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2022.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2023.
11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2024.
12. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (32): 2974–2986.
13. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (2): 121–131.
14. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1163.
15. Fizazi K., Tran N.P., Fein L., et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 352.
16. Smith T.J., Bohlke K., Lyman G.H., et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 3199.

The Influence of Modern Antitumor Drug Therapy on Oncoepidemiological Parameters in Prostate Cancer in the Krasnoyarsk Region

R.A. Zukov, PhD^{1,2}, Yu.V. Anzhiganova¹, I.P. Safontsev, PhD^{1,2}, T.Ye. Zabrodskaya¹

¹ A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

² V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

The incidence of prostate cancer (PC) is growing annually and occupies a leading place in the structure of oncological pathology in men. The article presents data characterizing the state of oncological care for prostate cancer in the Krasnoyarsk Territory, as well as the personal experience of the authors in conducting modern drug therapy for this disease, which is reflected in the dynamics of one-year mortality and five-year survival rates.

Keywords: prostate cancer, Krasnoyarsk Region



Евразийский международный
медицинский форум

ЕММФ 2025



Посвящается 80-летию Победы
советского народа над фашизмом

20
22
МАЯ

BRICS

г. Екатеринбург, ЭКСПО-бульвар, д. 2А (МВЦ «Екатеринбург-ЭКСПО»)

Выставка продукции фармпроизводителей, медтехники, средств реабилитации.
Также вашему вниманию будут представлены стенды, посвященные работе
ведущих ЛПУ региона

ОРГАНИЗАТОР

Министерство здравоохранения Свердловской области

ПРИ УЧАСТИИ, ПОДДЕРЖКЕ И ПАТРОНАЖЕ

Совета Федерации Федерального Собрания РФ, Минздрава РФ, Общественной палаты РФ, Торгово-промышленной палаты РФ, Минцифры РФ, Минпрома РФ, Управления делами Президента РФ (ЦГМА), Фонда «Защитники Отечества», Индийского бизнес-альянса, Российско-Китайской палаты, Ассоциации российских фармацевтических производителей, Ростеха, Сбербанка, ВТБ, Яндекса

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Медфорум» (Москва)

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

- Приоритеты в реализации национального проекта «Продолжительная и активная жизнь 2025–2030»
- СВО – социальные и медицинские аспекты реабилитации участников СВО
- Экспорт медицинских услуг
- Высокотехнологичная медицина: тренды развития в регионе
- Технологии эффективного здравоохранения
- Акцент на медицинскую профилактику и здоровый образ жизни
- Цифровое здравоохранение и искусственный интеллект
- Международные аспекты сотрудничества Россия – БРИКС (Урал – Сибирь)

РЕКЛАМА

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ГОСТИ: страны СНГ, Индия, Китай, Турция, Иран, страны Африки

Экспертное сообщество: академики ведущих вузов Москвы и Санкт-Петербурга, директора НМИЦ



МЕДФОРУМ +7 (916) 155-21-33

+7 (495) 234-07-34

EMMF.RU



Понижение стадии при гепатоцеллюлярном раке: нужно ли стремиться к достижению критериев трансплантации печени при первично неоперабельном процессе

30–31 января 2025 г. в Нижнем Новгороде проходила большая научно-практическая конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Опухоли желудочно-кишечного тракта». В рамках мероприятия состоялась совместная сессия RUSSCO и Междисциплинарного общества специалистов по опухолям печени, посвященная вопросам ведения пациентов с гепатоцеллюлярным раком. Ведущие эксперты в области онкологии, гепатологии и трансплантологии рассмотрели проблемы выбора оптимального подхода к лечению пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой при первично неоперабельном процессе, обсудили необходимость понижения стадии опухолевого процесса с целью достижения критериев трансплантации печени.

Критерии ортотопической трансплантации печени в теории и на практике

Ксения Александровна РОМАНОВА, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, рассказала о том, что в настоящее время разработаны критерии отбора больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) для трансплантации печени. Из них наиболее распространенными считаются Миланские, Калифорнийские, Up-to-7, Toronto. Кроме того, кандидаты на трансплантацию печени должны соответствовать критериям Объединенной сети по обмену органами (United Network for Organ Sharing – UNOS): уровень альфа-фетопротейна (АФП) ≤ 1000 нг/мл, один узел размером 2–5 см, два или три узла размером 1–3 см.

Как отметила докладчик, любая система критериев является условной и требует детальной клинической оценки. При этом окончательную оценку противопоказаний к трансплантации печени при ГЦР должен осуществлять центр трансплантации. При проведении неинвазив-

ной диагностики ГЦР у пациентов из группы риска определяются артериальная гиперваскуляризация, вымывание (непериферическое) в портально-венозную или отсроченную фазы сканирования и/или контрастирование капсулы и рост образования. Данные критерии одобрены международными организациями (AASLD, OPTN, LI-RADS) для неинвазивной диагностики ГЦР с очагами размером более 1 см. Сложными для диагностики считаются случаи выявления очагов размерами менее 1 см.

На сегодняшний день основными методами неинвазивной диагностики ГЦР являются: компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием (мультифазное), магнитно-резонансная томография (МРТ) с экстрацеллюлярным и/или гепатоспецифическим контрастом, ультразвуковое исследование (УЗИ) с внутривенным контрастированием (недоступно в России). Кроме того, все чаще в рутинной практике используется инвазивный метод диагностики ГЦР – плоскодетекторная КТ (ПДКТ). Этот метод является информативным и перспективным

способом визуализации очагов при ГЦР. Эффективным подходом к диагностике ГЦР является применение двух методов: МРТ с гепатоспецифическим контрастом и ПДКТ.

В диагностике очаговых изменений печени современные рентгенологи используют классификационную систему Американского радиологического общества по тактике ведения изменений печени (LI-RADS). Характер изменений, выявляемых при КТ или МРТ, варьируют от LR-1 (определенно доброкачественное образование) к LR-5 (определенно злокачественное образование). Важно, что по критериям LI-RADS можно выявлять очаги ГЦР размером менее 1 см.

В свою очередь, для оценки ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение используют модифицированные критерии mRECIST. К сожалению, в клинической практике России и других стран структурированные шаблоны для стадирования ГЦР и оценки эффекта лечения (критерии mRECIST, LI-RADS) используются крайне редко.

Далее К.А. Романова продемонстрировала на данных, полученных при проведении МРТ с контрастированием, оценку стадирования ГЦР по Барселонской системе стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

Cancer – BCLC). Она отметила, что при ГЦР более хорошим прогнозом отличаются опухолевые узлы небольшого размера, имеющие ровные четкие контуры – выраженную капсулу. Отсутствие капсулы у ГЦР является неблагоприятным фактором прогноза. При этом очаги ГЦР, по критериям LI-RADS, отнесенные к категории LR-M, имеют худший прогноз для пациентов, чем с категориями LR-4/5.

В клинической практике в качестве фактора прогноза пациентов с ГЦР рассматривается макроскопическая форма роста опухоли. Так, при визуализации опухолевого узла с ровными четкими контурами, с капсулой, прогноз считается положительным. Отсутствие доминантного узла, нечеткость контуров позволяют предположить инфильтративную форму роста опухоли. Согласно классификации, предложенной японской группой по изучению печени, такие типы узлового ГЦР, как узловой тип с экстранодулярным ростом, сливной мультинодулярный и инфильтративный тип, характеризуются плохим прогнозом и высоким риском развития внутриорганных метастазов.

По словам докладчика, наиболее распространенными критериями оценки эффективности лечения ГЦР являются критерии mRECIST – измерение жизнеспособной опухолевой ткани, накапливающей контраст в артериальную фазу сканирования на КТ или МРТ.

Критерии UNOS (United Network for Organ Sharing) используются для оценки состояния пациентов при ГЦК. В соответствии с ними рассматриваются только жизне-

способные опухолевые узлы, изменения диаметра опухоли не должны включать участки некроза, которые возникают в опухоли в результате терапии. Соответственно, если имеется более одной области усиления контрастирования остаточной опухоли, то диаметр всего поражения следует учитывать в общей опухолевой нагрузке.

К критериям неудачного понижения стадии и исключения из листа ожидания на трансплантацию печени относят прогрессирование опухоли за пределы критериев включения, опухолевую инвазию в крупный сосуд, опухолевое поражение лимфатических узлов, инфильтративный характер роста опухоли, а также стойкое повышение АФП более 500 нг/мл. Минимальный период наблюдения за стабилизацией заболевания от успешного снижения стадии до трансплантации печени должен составлять не менее трех месяцев. Пациент должен оставаться в пределах показателей Миланских критериев в течение шести месяцев после успешного снижения стадии.

К.А. Романова подробно рассмотрела алгоритм оценки эффективности лечения ГЦР на примере конкретного клинического случая. По данным МРТ и ПДКТ, у мужчины 66 лет с ГЦР выявлен опухолевый узел инкапсулированного типа с периферической гиперваскуляризацией за пределами капсулы. Как известно, гиперваскуляризация является предиктором микрососудистой инвазии, что ухудшает прогноз пациента.

Пациенту провели два сеанса трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ). По данным МРТ, через

три и четыре месяца после второго сеанса терапии в артериальную фазу не обнаружено накопления контрастного препарата, весь узел представлен некрозом. После сопоставления данных до и после лечения, отмечено, что опухоль стала полностью гиповаскулярной. По критериям mRECIST – полный ответ (Complete Response). Далее пациенту была проведена трансплантация печени. Исследования после трансплантации показали, что жизнеспособной опухоли в пределах основного узла не выявлено. Однако по периферии узла обнаружены множественные (до 30) узлы ГЦР – сателлиты. Также были выявлены признаки микрососудистой инвазии по синусоидальным пространствам. Через четыре месяца после трансплантации печени у пациента наступило прогрессирование злокачественного процесса, выявлены метастазы в легкие.

В заключение К.А. Романова подчеркнула, что, согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) 2024 г., пациенты, соответствующие критериям UNOS, должны быть рассмотрены как кандидаты на трансплантацию печени. Для корректного стадирования и оценки эффективности лечения гепатоцеллюлярной карциномы необходимо применение структурированных шаблонов с использованием системы LI-RADS, критериев mRECIST у пациентов перед ортотопической трансплантацией печени (ОТП). Модифицированные критерии LI-RADS для узлов ГЦР менее 1 см требуют дальнейшего изучения.

Ретроспективный анализ эффективного лечения перед ортотопической трансплантацией печени

Михаил Александрович БАДУШЕВ, врач-онколог, аспирант Российского университета медицины, сказал, что, по данным регистра Российского трансплантологиче-

ского общества, в 2020 г. трансплантацию печени выполняли в 29 центрах трансплантологии России. По итогам 2023 г. таких центров стало на пять больше. С 2024 г. трансплантация пече-

ни пациентам с ГЦР стала выполняться в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Как отметил докладчик, количество выполненных трансплантаций печени в нашей стране с каждым годом увеличивается. Так, если в 2020 г. коэффициент, отражающий выполнение трансплантаций печени на миллион населения в РФ,



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

составлял 4,5, то в 2023 г. он увеличился до 5,7¹.

Далее М.А. Бадушев рассмотрел мировой опыт применения иммунотерапии в предтрансплантационный период. В систематическом обзоре и метаанализе данных 91 пациента с ГЦР, получающих иммунотерапию до трансплантации печени, показана статистически значимая зависимость от продолжительности вымывания ингибиторов иммунных контрольных точек и развития реакции отторжения аллотрансплантата. Установлено, что в практике чаще использовался препарат ниволумаб. Отметим, что рецидива и прогрессирования злокачественного процесса на комбинации атезолизумаба с бевацизумабом не было зафиксировано. При применении тирозинкиназных ингибиторов чаще отмечался возврат заболевания. По данным исследований, в целом, пациенты имели приемлемые результаты после ОТП

и терапии ингибиторами иммунных контрольных точек².

По словам докладчика, в отечественной практике накоплен определенный опыт применения методов иммунотерапии у пациентов с ГЦР в период до ОТП. Он представил базовые характеристики 35 пациентов, которые получали различные варианты иммунотерапии до трансплантации печени. Из них большинство были мужчины (30 пациентов), страдающие вирусным гепатитом С (22 пациента). У семи больных выявлен опухолевый тромбоз воротной вены, повышенный уровень АФП. У каждого четвертого пациента из группы выявлен сахарный диабет и варикозно-расширенные вены пищевода. В период до ОТП в большинстве случаев применялась схема комбинаций препаратов атезолизумаба с бевацизумабом. Пациентам выполнена ОТП. Сейчас под наблюдением находятся

24 пациента, медиана наблюдения составляет почти 3,5 года. У пяти пациентов отмечено прогрессирование ГЦР до трансплантации, у четырех – после проведения ОТП.

Заканчивая выступление, М.А. Бадушев отметил, что на современном этапе активно развиваются медицинские технологии, разрабатываются диагностические панели, позволяющие определять циркулирующую опухолевую ДНК, РНК, циркулирующие опухолевые клетки. Развитие клинической трансплантологии, расширение возможностей фармакотерапии злокачественных новообразований требует решения практических задач, среди которых – поиск предикторов эффективности иммунотерапии, факторов неблагоприятного прогноза при планировании и вариантов адъювантного лечения после проведения ОТП у пациентов с ГЦР.

Что дает иммунотерапия?

Ирина Анатольевна ДЖАНИЯН, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, продолжила тему. Неуклонный рост заболеваемости ГЦР в мире диктует необходимость поиска и развития эффективных методов лечения. На сегодняшний день трансплантация печени остается основным радикальным методом лечения ГЦР на фоне цирроза печени с высокими показателями общей выживаемости и низкой частотой рецидива. В последние годы показана эффективность иммунных препаратов в лечении ГЦР, способных обеспечить достижение

выраженного и длительного противоопухолевого эффекта, контролировать опухоль во время ожидания трансплантации печени. Однако, как показывает практика, возможности иммунотерапии у пациентов с ГЦР связаны не только с расширением возможностей, но и с рядом проблем. В частности, применение иммунотерапии стимулирует противоопухолевый иммунитет, как против ГЦР, так и против аллогенной печени.

И.А. Джаниян проанализировала данные многоцентрового ретроспективного анализа применения предтрансплантационной иммунотерапии у пациентов с ГЦР. Исследовали данные 83 пациентов из 11 центров трансплантации Китая.

Медиана наблюдения после ОТП составила восемь месяцев. Все пациенты получали предтрансплантационную иммунотерапию. По данным исследований, у 28% пациентов произошло отторжение трансплантата в короткие сроки. Как известно, отторжение трансплантата является независимым фактором риска для общей выживаемости пациентов. Установлено, что время с момента введения иммунотерапии до трансплантации составило менее 30 дней. Сделан вывод, что пациенты, получающие иммунотерапию перед ОТП менее 30 дней, имеют гораздо более высокий риск отторжения аллотрансплантата, чем пациенты, получающие ингибиторы иммунных контрольных точек более 30 дней³. В другом многоцентровом исследовании оценивали влияние предтран-

¹ Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 г. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024; 26 (3): 8–31.

² Rezaee-Zavareh M.S., Yeo Y.H., Wang T., et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: A systematic review and individual patient data meta-analysis. J. Hepatol. 2025; 82(1): 107–119.

³ Guo Z., Liu Y., Ling Q., et al. Pretransplant use of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma: a multicenter, retrospective cohort study. Am. J. Transplant. 2024; 24 (10): 1837–1856.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

плантационной иммунотерапии на выживаемость пациентов с ГЦР. Показано, что из 117 больных 86 пациентов соответствовали Миланским критериям и 65 из них успешно прошли рестадировку в среднем за 5,6 месяца. Перенесли трансплантацию 43 пациента, в том числе 18 соответствовали Миланским критериям. Отторжение после трансплантации произошло у семи пациентов, шесть из которых получили последнюю дозу ингибитора контрольных точек иммунного ответа менее чем за три месяца до трансплантации, что привело к потере одного трансплантата. При этом 59 пациентов были исключены из листа ожидания. Установлено, что высокая опухолевая нагрузка (превышение Миланских критериев), удвоение уровня АФП и отрицательный рентгенологический ответ являются прогностическими факторами неблагоприятных онкологических исходов и удаления из листа ожидания на ОТП. Кроме того, отмечено отсутствие значимых различий в выживаемости у пациентов в рамках Миланских критериев и группой вне критериев⁴. Результаты мета-анализа влияния предтрансплантационной иммунотерапии на исходы пациентов с ГЦР после ОТП продемонстрировали, что более длительный период отмены ингибиторов иммунных контрольных точек имеет значительную обратную связь с риском отторжения аллотрансплантата.

В ходе исследования отмечено, что пациенты, у которых развился рецидив, чаще всего получали меньшее количество циклов иммунотерапии до трансплантации⁵.

По словам докладчика, результаты проведенных исследований демонстрируют высокую эффективность предтрансплантационной иммунотерапии в снижении опухолевой нагрузки и стабилизации заболевания у пациентов с ГЦР, хотя она сопряжена с высоким риском отторжения трансплантата. В исследованиях показано, что проведение иммунотерапии перед трансплантацией печени оказывает благоприятное влияние на общую выживаемость у пациентов с ГЦР и микроваскулярной инвазией. Следует отметить, что короткие интервалы между иммунотерапией и ОТП, ранняя посттрансплантационная иммунотерапия и позитивность PD-L1 в трансплантате повышают риск отторжения.

Далее И.А. Джанян представила данные из собственной клинической практики применения иммунотерапии перед ОТП у пациентов с ГЦР. Под наблюдением находились 18 пациентов с распространенной стадией ГЦР, которые получали иммунотерапию (атезолизумаб + бевацизумаб) с последующей трансплантацией печени. Безрецидивная выживаемость в группе после трансплантации составила 56%, общая выживаемость в среднем – 35 месяцев. В данной группе пациентов наблюдалась одна

дисфункция аллотрансплантата, которая купировалась медикаментозно в течение одного месяца.

В другом случае у пациентки 68 лет был выявлен ГЦР на фоне вирусного гепатита С. Пациентка получила в течение года 12 курсов иммунотерапии. На фоне проводимой терапии наступила декомпенсация функции печени, пациентке была выполнена ОТП. По данным исследований, после трансплантации достигнут полный патоморфологический ответ. Прогрессирование заболевания наступило через два года после ОТП. В данный момент пациентка получает лечение.

В заключение И.А. Джанян подчеркнула необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту. При достижении полных и частичных ответов на терапию у пациентов с распространенной стадией ГЦР следует рассмотреть включение в лист ожидания на ОТП. Проведенные исследования свидетельствуют, что применение иммунотерапии до ОТП возможно, но при этом необходимо соблюдать минимальный период безопасности между окончанием терапии ингибиторами иммунных контрольных точек и трансплантацией и назначением иммуносупрессии с более высокими концентрациями в раннем периоде. Необходимы новые разработки на основе иммунологических маркеров с целью выявления пациентов с риском отторжения трансплантата.

Место трансартериальной химиоэмболизации при понижении стадии (down-staging) гепатоцеллюлярного рака

Так назывался доклад, который представила Лада Максимовна ЦЕЛОУСОВА, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения Ни-

жегородского областного клинического онкологического диспансера. Гепатоцеллюлярный рак относится к агрессивным опухолям, развивается чаще всего на фоне цирроза печени и при наличии вирусной нагрузки. В настоящий момент трансплантация печени является наиболее эффектив-

ным методом лечения данной патологии. Для отбора пациентов с ГЦР для трансплантации печени разработаны различные критерии. В современной клинической практике чаще используются Миланские критерии: один очаг размером не более 5 см или наличие в печени до трех очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см и отсутствием инвазии в сосуды. В последнее время также большую

⁴ Tabrizian P., Holzner M.L., Ajmera V., et al. Intention-to-treat outcomes of patients with hepatocellular carcinoma receiving immunotherapy before liver transplant: the multicenter VITALITY study. *J. Hepatol.* 2024; S0168-8278(24)02541-8.

⁵ Rezaee-Zavareh M.S., Yeo Y.H., Wang T., et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J. Hepatol.* 2025; 82 (1): 107–119.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

роль придают серологическим маркерам и предикторам рецидива опухоли после пересадки печени, в частности уровень АФП учитывают в качестве маркера для решения вопроса о включении пациента в лист ожидания трансплантации.

В соответствии с классификацией BCLC, которая учитывает распространенность опухолевого процесса, оценку функции печени и эффективность лечения ГЦР, целевой аудиторией для проведения down-staging-терапии (понижения стадии) являются пациенты из группы BCLC B. Следует отметить, что в рамках классификации BCLC стадия заболевания может динамически меняться в зависимости от лучевых признаков и функционального состояния печени, что позволяет перевести пациента из стадии BCLC B1 в BCLC A.

Как отметила Л.М. Целоусова, ТАХЭ – хорошо известный метод лечения рака печени, позволяющий приостановить рост опухоли. Питание опухолевых узлов гепатоцеллюлярной карциномы преимущественно осуществляется из артериального русла, а питание паренхимы печени – из русла воротной вены. При проведении ТАХЭ происходит максимальное воздействие на опухолевые очаги, при этом не повреждается печеночная паренхима. В зависимости от клинической ситуации используют такие методы, как суперселективная масляная ТАХЭ; суперселективная ТАХЭ микросферами, насыщаемыми цитостатиком; ультраселективная баллонокклюзионная ТАХЭ. Целесообразность проведения down-staging-терапии обусловлена рядом факторов. Прежде всего, противоопухолевое лечение до трансплантации позволяет выявить пациентов с биологически агрессивным ГЦР и риском ранней прогрессии, снижает процент исключения из локорегионарной терапии печени из-за прогрессирования опухоли за пределы критериев. Кроме того, уменьшая опухолевую нагрузку, можно улучшить отдаленные результаты после трансплантации,

в том числе снизить частоту рецидивов опухоли.

В исследованиях последних лет показано, что ТАХЭ наиболее часто используется для лечения продвинутых стадий ГЦР. По данным исследований, на фоне ТАХЭ уровень успеха снижения стадии ГЦР до Миланских критериев составляет более 40%. Отмечена незначительная разница в пятилетней общей выживаемости после ОТП между пациентами в рамках миланских критериев и после down-staging-терапии. После эффективного и устойчивого снижения стадии ГЦР проведение ОТП улучшает выживаемость пациентов без опухолей и общую выживаемость по сравнению с терапией без трансплантации. Уровень АФП при ГЦР считается одним из критериев отбора и включения пациентов в лист ожидания трансплантации. С другой стороны, последние данные демонстрируют, что уровень АФП не является оптимальным опухолевым маркером и предиктором рецидива опухоли после ОТП. Установлено, что даже при нормальном уровне АФП и наличии у пациента Миланских критериев рецидив заболевания после трансплантации печени возникает у 10–15% пациентов. На сегодняшний день опубликованы данные, что к маркерам, чувствительным к риску рецидива ГЦР после трансплантации, можно отнести одну из фракций АФП – АФП-L3, а также белок, который синтезируется в отсутствие витамина К – PIVKA-II.

Далее Л.М. Целоусова рассказала об оценке состояния пациентов после down-staging-терапии. Пациентам с ГЦР рекомендуется оценивать эффективность лечения по данным контрастной МРТ по критериям mRECIST. Также, по мнению зарубежных экспертов, можно применять правило Ablate and Wait: шесть месяцев после успешного достадирования пациент не получает никакого лечения, только динамическое наблюдение. В случае отсутствия прогрессирования

заболевания, сохранения уровня АФП в допустимых пределах, пациент получает шанс встать в лист ожидания трансплантации. В свою очередь оценивается и опухолевая нагрузка печени, в соответствии с классификацией RETREAT, перед самой трансплантацией.

По словам докладчика, ТАХЭ не является панацеей для down-staging-терапии, но может быть эффективным методом лечения при определенных условиях. Так, в ряде случаев при наличии у пациента с ГЦР многочисленных опухолей небольшого размера более эффективными являются абляционные методики. При трех очагах и менее, а также размерах опухоли до 3 см оптимальным методом терапии считается применение ТАХЭ. При выявлении более крупных опухолей применяют комбинацию ТАХЭ и абляционных методик. По данным исследований, применение ТАХЭ в комбинации с другими методами у пациентов с ГЦР позволяет получить лучший результат в отношении down-staging и в показателях общей выживаемости после проведения ОТП⁶.

В консенсусном заявлении Европейского общества трансплантации органов (2023 г.) отмечается, что всем пациентам с ГЦР, достигшим успешного снижения стадии до заранее определенных критериев трансплантации, следует рассмотреть возможность трансплантации печени. Польза как с точки зрения безрецидивной выживаемости, так и с точки зрения общей выживаемости этого подхода значительно выше, чем при любой другой стратегии без трансплантации. У всех пациентов, выходящих за пределы критериев трансплантации, без внепеченочных заболеваний или макрососудистой инвазии, следует допускать возможность снижения стадии до тех пор, когда они потенциально подходят для ОТП, поскольку исходное состояние ГЦР не продемонстрировало значительного снижения выживаемости после трансплантации.

⁶ Sangro B., Kudo M., Erinjeri J.P., et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2025; 405 (10474): 216–232.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

Дискуссия экспертов: за и против

Во второй части сессии эксперты обменялись мнениями о необходимости понижения стадии при ГЦР и достижения критериев трансплантации печени при первично неоперабельном процессе, а также обсудили актуальные вопросы современного состояния отечественной трансплантологической службы. Валерий Владимирович БРЕДЕР, доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения, ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 17 НИИ клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трапезникова, председатель экспертной группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO по лекарственному лечению первичного рака печени, билиарного рака, раздела поддерживающей терапии по лечению фоновых заболеваний печени, рассмотрел аргументы, свидетельствующие об эффективности применения стратегии down-staging в целях достижения критериев трансплантации печени у пациентов с ГЦР при первично неоперабельном процессе. Он отметил, что наилучшими кандидатами для понижения стадии являются пациенты с ГЦР и локализованным опухолевым процессом, которым нельзя проводить радикальные локальные методы лечения. При этом правильный отбор пациентов в соответствии с определенными критериями является залогом хороших отдаленных результатов. В частности, при определении кандидатов на down-staging-терапию и трансплантацию печени особенно важна правильная интерпретация данных диагностических исследований, включая выявление наличия признаков диффузных и инфильтративных процессов, микро- и макрососудистой инвазии.

В современных исследованиях изучены особенности down-staging-терапии и ее возможное влияние на прогноз выживаемости пациентов с ГЦР. Так, в исследовании были проанализированы 10-летние результаты лечения пациентов с ГЦР после ОТП и проведена оценка связи методов лечения с выживаемостью после рецидива. Установлено, что у пациентов с ГЦР, у которых стадия была успешно снижена до уровня Миланских критериев, получены положительные 10-летние результаты после проведения трансплантации. В группе пациентов, получавших down-staging-терапию, отмечено увеличение общей и безрецидивной выживаемости⁷.

В другом исследовании также было показано, что у пациентов с ГЦР на фоне эффективной down-staging-терапии снижается выраженность опухолевого процесса до Миланских критериев. После последующего проведения ОТП у этих больных значительно улучшается выживаемость без развития опухолевых осложнений и общая выживаемость по сравнению с нетрансплантационной терапией⁸.

В.В. Бредер подчеркнул, что разработанные протоколы устанавливают требования к объему оказания медицинской помощи до и после проведения ОТП. Интерес представляет многоцентровый анализ протокола лечения пациентов с опухолями, исходно превышающими критерии UNOS (all comers (AC)), в рамках многоцентровой оценки уменьшения размера опухоли перед ОТП (MERITS-LT). Отмечается, что в лист ожидания ОТП пациенты попадают после отбора на down-staging-терапию. В качестве down-staging-терапии пациентам назначается тот или иной вариант иммунотерапии. По данным исследования, пациенты из группы

АС имели более низкую вероятность успешного прохождения down-staging-терапии по сравнению с группой пациентов, соответствующих критериям UNOS (67% против 83% соответственно в течение 12 месяцев). Трехлетняя выживаемость составила 69% для группы UNOS против 58% для группы АС. Авторами подчеркивается необходимость двухэтапной стандартизованной оценки проведенного противоопухолевого лечения. В исследовании показано значимое влияние факторов риска на показатели выживаемости у пациентов с ГЦР, получающих down-staging-терапию. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени или уровнем АФП 500 нг/мл и более выживаемость была низкой⁹. В ретроспективном исследовании сравнивали группы пациентов с ГЦР с пониженной стадией: с опухолевой нагрузкой, соответствующей критериям включения UNOS, и с пациентами, у которых начальная опухолевая нагрузка превышает критерии UNOS (all comers, (AC)), по сравнению с пациентами, которые всегда соответствовали Миланским критериям. Полученные данные свидетельствуют, что вероятность отсева из листа ожидания ОТП после первоначального успешного понижения стадии была наименьшей для пациентов, изначально соответствующих Миланским критериям, и наибольшей – для пациентов группы АС (all comers). Подгруппа пациентов с АС, получающая down-staging-терапию, с повышенным уровнем АФП, имела более чем 50%-ную вероятность отсева в течение следующих двух лет. Это подтверждает влияние таких факторов, как уровень АФП, размеры опухолевого процесса и нарушение функции печени, на дальнейший прогноз выживаемости пациентов с ГЦР¹⁰.

Схожие данные получены в ретроспективном анализе базы данных UNOS по

⁷ Tabrizian P., Holzner M.L., Mehta N., et al. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma. JAMA Surg. 2022; 157 (9): 779–788.

⁸ Mazzaferro V., Citterio D., Bhoori S., et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21 (7): 947–956.

⁹ Natarajan B., Tabrizian P., Hoteit M., et al. Downstaging hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a multicenter analysis of the "all-comers" protocol in the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) consortium. Am. J. Transplant. 2023; 23 (11): 1771–1780.

¹⁰ Huang A.C., Dodge J.L., Yao F.Y., Mehta N. National experience on waitlist outcomes for down-staging of hepatocellular carcinoma: high dropout rate in all-comers. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023; 21 (6): 1581–1589.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

пациентам с ГЦР, перенесшим ОТП. В ходе исследований показано влияние опухолевой нагрузки ГЦР, уровня АФП и длительности ожидания ОТП на посттрансплантационную выживаемость. Наименьшая вероятность рецидива ГЦР через три года отмечена в группе пациентов, изначально находящихся в пределах Миланских критериев. В группе больных, соответствующих критериям включения UNOS с плановым проведением down-staging-терапии, и группе с исходной опухолевой нагрузкой, превышающей критерии UNOS, показатели риска развития рецидива были 12,8 и 16,7% соответственно. В группах, находящихся на более низкой стадии, уровень АФП 100 нг/мл и более считался независимым предиктором рецидива ГЦК¹¹. Далее В.В. Бредер акцентировал внимание на возможности расширения когорты пациентов для проведения down-staging-терапии. Он отметил, что в ряде исследований показаны результаты включения пациентов с тромбозом системы воротной вены в программу down-staging для последующей ОТП. Как известно, тромбоз воротной вены является признаком продвинутой стадии ГЦР и неблагоприятным фактором прогноза. По данным исследований, пациенты с ГЦР с тромбозом воротной вены могут достичь приемлемой выживаемости с помощью ОТП после проведения успешной down-staging-терапии¹². По словам докладчика, улучшения результатов лечения и увеличения выживаемости больных с ГЦР можно добиться с помощью слаженной работы междисциплинарной команды врачей. Эффективность междисциплинарного подхода у пациентов с ГЦР подтверждена клиническими исследованиями. Сегодня активно внедряются различные варианты лечения ГЦР на предтрансплантационном этапе. В частности, используется иммунотерапия, в том числе в комбинации с локальными методами лечения ГЦР. В многочисленных исследованиях

получены данные, что активный подход к down-staging-терапии является перспективным в отношении улучшения показателей выживаемости больных ГЦР.

Подводя итог, В.В. Бредер подчеркнул, что понижение стадии ГЦР сопровождается увеличением шансов пациента на излечение. Залогом успеха стратегии down-staging при ведении пациента с ГЦР являются мультидисциплинарный подход, высокий уровень профессионализма врачей, четкое следование требованиям клинических рекомендаций и протоколов, а также соблюдение технологий оценки заболевания.

В начале своего выступления Владимир Евгеньевич ЗАГАЙНОВ, доктор медицинских наук, директор Института хирургии и онкологии, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии Приволжского исследовательского медицинского университета, главный внештатный трансплантолог Минздрава Нижегородской области, заместитель директора, врач-онколог, хирург 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения Нижегородского областного клинического онкологического диспансера, подробно рассказал о критериях, которым должен соответствовать пациент для трансплантации. На сегодняшний день известно более 40 различных вариантов критериев для ОТП. В последние годы при отборе пациентов для ОТП наблюдается тенденция к проведению комплексной оценки опухоли, ее биологической активности, вероятности противоопухолевого ответа, прогнозирования риска рецидивирования.

Трансплантация печени считается одним из наиболее радикальных и эффективных способов лечения ГЦР на фоне цирроза печени. Данные исследований и реальной практики показывают преимущества стратегии down-staging и хирургических методов лечения у пациентов с ГЦР по сравнению с нехирургическими

методами. При этом пациент, которому проведена резекция по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, может быть включен в лист ожидания трансплантации печени по Барселонским критериям (BCLC) категории В. Эксперт отметил, что в РФ за период с 2012 по 2023 г. наблюдается увеличение числа пациентов в листах ожидания трансплантации печени в 4,2 раза. Однако количества трансплантаций, выполняемых в нашей стране, обеспечивает лишь малую часть от реальной потребности населения. Более того, трансплантационная активность представлена не во всех регионах России. В ряде регионов выполняется недостаточное количество трансплантаций из-за недостаточной донорской активности и ограниченных возможностей. Одной из актуальных проблем современной трансплантологии является нехватка донорских органов.

По словам профессора В.Е. Загайнова, в условиях низкой трансплантационной активности, недостатка донорских органов, большого числа пациентов, нуждающихся в ОТП, в реальной практике перед региональными врачами-трансплантологами стоят непростые задачи по распределению специализированной медицинской помощи. Региональные центры трансплантологии не могут обеспечить всех нуждающихся органами для пересадки. В связи с этим ожидание трансплантации органа занимает длительное время. Сегодня в регионах, как и в целом по стране, назрела необходимость реализации комплекса мер по развитию системы органного донорства и трансплантации на государственном уровне. Заканчивая дискуссию, эксперты сошлись во мнении, что отечественная трансплантология нуждается в совершенствовании в целях обеспечения большей доступности трансплантации органов для населения. На сегодняшний день down-staging-терапия – перспективный метод лечения ГЦР, помогающий обеспечить соответствие критериям трансплантации. ☺

¹¹ Mehta N., Dodge J.L., Grab J.D., Yao F.Y. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: influence of tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time. *Hepatology*. 2020; 71 (3): 943–954.

¹² Soin A.S., Bhangui P., Kataria T., et al. Experience with LDLT in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis postdownstaging. *Transplantation*. 2020; 104 (11): 2334–2345.

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Перспективные направления в лечении злокачественных новообразований ЖКТ

Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остаются одной из ведущих причин смерти как в нашей стране, так и во всем мире. Рассмотрению возможностей использования вакцинотерапии и CAR-T-терапии при опухолях ЖКТ была посвящена сессия, состоявшаяся в рамках XI Конференции RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» (Нижний Новгород, 30 января 2025 г.).

Вакцинотерапия при опухолях ЖКТ – мифы, достижения и перспективы

Согласно определению, представленному Екатериной Александровной Брюшковой, к.б.н., старшим научным сотрудником лаборатории методов иммуносеквенирования Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, вакцинация – это контролируемое и целенаправленное введение в организм одного или нескольких антигенов для формирования *de novo* иммунного ответа или для усиления антиген-специфического иммунного ответа. Терапевтические онковакцины, призванные изменить воздействие иммуносупрессорного опухолевого микроокружения и уклонение опухоли от иммунного ответа, весьма многообразны. Однако при их создании учитываются четыре аспекта. В первую очередь, речь идет об антигене. Имеет значение происхождение антигена (ТАА, TSA, неоантиген), количество (один или несколько), «уровень детализации», уникальность (персонализированный или распространен в когорте). Во-

вторых, речь идет о платформе, в качестве которой могут применяться как цельноклеточные, так и антигенрезентирующие дендритные клетки, бактерии, вирусы, онколитические или вирусоподобные частицы. В качестве платформы также могут быть использованы ДНК, РНК, целые пептиды и протеины. Доставка антигенов в организм может осуществляться с помощью внутривенного и внутриопухолевого введения, липосом, наночастиц, электропорации. Адъюванты выступают в качестве способа усиления доставки и иммунного ответа. В данном случае адъювант подразумевается как компонент смеси, он вводится в организм вместе с онковакциной для усиления иммунных свойств. Адъювант может быть простым носителем (минеральные соли, масляные эмульсии), иммуностимулирующей молекулой, ингибитором контрольных точек иммунного ответа или CpG-мотивом (агонист TLR9-рецептора).

По данным Всемирной организации здравоохранения (2020 г.),

каждый четвертый случай рака в мире представлен раком ЖКТ, каждая третья смерть от рака – это смерть от злокачественных новообразований ЖКТ. Лидирующую позицию занимает колоректальный рак, за ним следуют рак желудка, печени, пищевода и рак поджелудочной железы. Именно на эти типы опухолей ЖКТ в основном нацелено терапевтическое воздействие онковакцин.

По словам эксперта, уникальных антигенов немного. Потенциальными антигенами для создания онковакцин, например при колоректальном раке, выступают карциноэмбриональный антиген (CEA), белки Ер-СAM (молекулы адгезии эпителиальных клеток), сплайсосома-ассоциированный фактор SART3. В качестве перспективного антигена для создания онковакцин при гепатоцеллюлярной карциноме рассматривается альфа-фетопrotein (AFP), экспрессия которого повышена у 80% пациентов, а при раке пищевода и желудка – HER2, гастрин G17DT. Для терапии рака поджелудочной железы разрабатывается вакцина на основе пептидного коктейля OCV-C01, содержащая эпитопные пептиды, полученные из разных рецепто-



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

ров фактора роста эндотелия сосудов и др.

Кратко охарактеризовав алгоритм поиска неоантигенов для онковакцин, Е.А. Брюшкова отметила, что с этой целью можно использовать и опухолевые клетки. Одним из вариантов противораковых вакцин на основе опухолей являются лизаты целых опухолевых клеток как аутологичных, так и линейных. Примером тому служит меланцин – аллогенная вакцина, состоящая из лизата двух линий клеток меланомы в сочетании с адьювантом Detox, одобренная в Канаде для лечения меланомы поздней стадии. Другим вариантом являются цельные, генетически модифицированные опухолевые клетки с адьювантом (например, вирусом Ньюкасла). Вакцина GVAX, которая состоит из двух линий клеток, проходит фазу II клинических испытаний на пациентах с множественной миеломой. Аутологичные и аллогичные формулы GVAX проходят испытания при нескольких типах рака, включая рак поджелудочной железы, колоректальный рак и нейробластому. К еще одному варианту противораковых вакцин на основе опухолей следует отнести экзосомы, секретлируемые опухолевыми клетками, как предкультивированные в присутствии опухолевых клеток аутологичные РВМС, так и дендритные клетки, нагруженные опухолевым лизатом. Недостатки данного метода обусловлены ограничением количества опухолевого материала, инвазивностью процедуры получения материала, низкой эффективностью.

Разработка вакцин на основе дендритных клеток ведется с 60-х гг. прошлого века, однако на сегодняшний день FDA (Food and Drug Administration, США) одобрила лишь одну из них (препарат Sipuleucel-T) для лечения асимптоматического или минимально симптоматического метастатического кастрацион-

Стратегии улучшения онковакцин предполагают поиск «идеальных» неоантигенов, расширение представлений об особенностях реализации иммунных ответов, разработку эффективных биомаркеров и методов иммуномониторинга для оценки эффективности вакцины, оптимизацию способов доставки

но-резистентного рака предстательной железы. Эксперт упомянула еще три терапевтические онковакцины, одобренные FDA. Это T-VEC – препарат на основе онколитического вируса простого герпеса 1-го типа, используемый для лечения тяжелых форм меланомы, которые невозможно удалить хирургическим путем. И два препарата для лечения рака мочевого пузыря: TICE/TheraCys – лиофилизированный препарат для внутрипузырных инсталляций рака мочевого пузыря на основе живой, но аттенуированной бациллы штамма Кальметта – Герена, который является ослабленным штаммом микобактериума; и Adsiladrin – векторная онковакцина, содержащая ДНК, которая кодирует интерферон.

Терапевтические онковакцины на базе нуклеиновых кислот имеют ряд преимуществ, прежде всего, в виде быстрой разработки и масштабируемости, точности и специфичности. В отличие от вакцин на основе бактериальных клеток, они характеризуются низкой иммуногенностью. Надежный профиль безопасности, гибкость подходов (совместное включение нескольких антигенов) и персонализация обуславливают перспективность их применения. Однако и они имеют свои ограничения. У ДНК-вакцины основным ограничением считается низкая, неконтролируемая эффективность проникновения

в цитоплазму и ядро. У синтетической РНК-вакцины – очень низкая стабильность, деградация на всех этапах.

Кроме ДНК- и РНК-вакцин, которые в виде синтезированных молекул можно напрямую индуцировать в организм человека, есть еще вирусные векторы, содержащие в себе генетический материал, которые в качестве вирусной вакцины также можно вводить в организм человека. Большим преимуществом вирусных вакцин является способность реплицироваться в «холодное» микроокружение в «горячее». Благодаря этому «холодные» или иммуноисключенные опухоли становятся «горячими», то есть инфильтрирующимися Т-лимфоцитами, что способствует повышению эффективности местного адаптивного и врожденного иммунного ответа.

Завершая выступление, Е.А. Брюшкова констатировала, что стратегии улучшения онковакцин предполагают поиск «идеальных» неоантигенов, расширение представлений об особенностях реализации иммунных ответов, разработку эффективных биомаркеров и методов иммуномониторинга для оценки эффективности вакцины, оптимизацию способов доставки, контроль прессинга и презентации антигена, комбинированное применение с противоопухолевой терапией, снижение риска нежелательных иммунных реакций.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

CAR-T-клеточная терапия при солидных опухолях, в частности при опухолях ЖКТ

По словам Екатерины Олеговны Игнатовой, к.м.н., научного сотрудника отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, CAR-T-клеточная терапия представляет собой персонализированные методы адаптивной клеточной иммунотерапии. Это иммунотерапия, основанная на генетической модификации аутологических Т-лимфоцитов пациента с целью экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR). На сегодняшний день существует пятая генерация химерного комплекса, который состоит из экстрацеллюлярного антиген-распознающего домена и интрацеллюлярного домена. CAR-T-клеточная терапия показала многообещающую эффективность при лечении гематологических злокачественных новообразований (ЗНО). Сегодня в арсенале имеются уже шесть зарегистрированных CAR-T-препаратов для лечения гематологических ЗНО. Но при лечении солидных опухолей CAR-T-терапия пока не очень хорошо работает, поскольку многие характеристики солидных опухолей создают проблемы для ее использования. Для активного введения CAR-T-клеточной терапии в лечение солидных опухолей

имеются такие значимые ограничения, как выраженная внутриопухолевая гетерогенность антигенов, слабая возможность инфильтрации опухоли CAR-T-клетками, ограниченная экспансия и раннее истощение препарата при попадании в организм, наличие иммуносупрессивного микроокружения опухоли, которое характеризуется условием гипоксии, риск токсичности.

Сегодня ведется активная разработка CAR-T-препаратов для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта с таргетированием различных мишеней, каковыми являются Claudin 18.2, раково-эмбриональный антиген (CEA), HER2 и другие. В настоящий момент проведены исследования фазы I пяти препаратов с разной конструкцией CAR-T-агентов, в которых частота ответа составила порядка 40–50%.

Особый интерес представляет единственное завершённое исследование фазы II CAR-T-агента (CT041), чьей таргетной мишенью является Claudin 18.2. В данное исследование были включены 134 пациента с экспрессией Claudin 18.2 более 10%. Частота объективных ответов в среднем составила 39%, в группе пациентов с раком желудка — 55%, в группе пациентов с раком пищевода — 20%. При этом медиана времени до прогрессирования в группе пациентов с раком

желудка достигла 5,8 месяца. Нежелательные явления в виде тошноты и рвоты имели место у более 50% пациентов.

Раково-эмбриональный антиген экспрессируется в разных опухолях, но в большей степени представлен в опухолях желудочно-кишечного тракта. В настоящее время проводится восемь исследований фазы I по оценке CAR-T-продуктов, направленных против маркера CEA. В одном из исследований CAR-T-агента приняли участие 40 пациентов с экспрессией CEA более 10%, из них 80% — с колоректальным раком. Токсичность терапии была признана удовлетворительной, хотя имели место колиты и фарингеальные язвы 3-й стадии. Частота объективного ответа была выше в группе интраперитонеального введения CAR-T-агента, чем в группе внутривенного введения — 25% против 8%. Но медиана времени до прогрессирования не превышала трех месяцев.

Ведется разработка CAR-T-агентов, направленных против HER2. Применение подобной CAR-T-клеточной терапии может стать перспективной при раке желудка с высокой экспрессией HER2. Однако пока пять исследований по оценке CAR-T-терапии против HER2 было terminated, потому что HER2 экспрессируется не только в опухоли, но и в нормальной ткани легких, сердца, что вызывает значимую токсичность при лечении.

CAR-T-клеточная терапия считается одной из перспективных иммунотерапевтических стратегий при солидных опухолях. Однако имеется целый ряд ограничений, препятствующих ее активному внедрению для лечения солидных опухолей, в том числе опухолей пищеварительной системы. Основным ограничением следует отнести наличие иммуносупрессивного микроокружения опухоли, внутриопухолевую гетерогенность антигенов, высокий риск токсичности. ☹️

CAR-T-клеточная терапия считается одной из перспективных иммунотерапевтических стратегий при солидных опухолях. Однако имеется целый ряд ограничений, препятствующих ее активному внедрению для лечения солидных опухолей, в том числе опухолей пищеварительной системы



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

реклама



Российская онкология понесла тяжелую утрату. Не стало Михаила Ивановича Давыдова, выдающегося клинициста, талантливого хирурга и великого учителя



Он принял решение стать врачом уже будучи взрослым, сформировавшимся человеком. После окончания военного училища Михаил Иванович три года служил в воздушно-десантных войсках, когда понял: его призвание – спасать жизни. По окончании Сеченовского университета в 1975 г. он пришел в Онкологический центр им. Н.Н. Блохина в качестве ординатора, а в 2001 г. был единогласно выбран коллективом крупнейшего онкоцентра страны и возглавил «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН», оставаясь в должности директора до 2017 г.

Михаил Иванович Давыдов внес огромный вклад в формирование и развитие российской школы онкохирургии, основанной Николаем Николаевичем Блохиным и Николаем Николаевичем Трапезниковым, ныне известной во всем мире.

Научная и практическая деятельность Михаила Ивановича была посвящена разработке новых и совершенствованию существующих методов хирургического лечения пациентов с опухолями легких, пищевода, желудка и средостения. Он разработал принципиально новую методику внутривенных и внутрибрюшных пищеводных анастомозов, отличающуюся оригинальностью технического исполнения, простотой, безопасностью

и высокой функциональностью. Первым в онкохирургии Давыдов стал проводить сложнейшие операции с пластикой и протезированием полых вен, легочных артерий и аорты. Совместно с академиком Р.С. Акчуриным Михаил Иванович заложил основы кардиохирургии и трансплантологии у онкологических пациентов, существенно расширив возможности лечения рака.

Михаил Иванович передавал своим многочисленным ученикам не только знания, обучая виртуозной хирургической технике, но и свое уникальное отношение к жизни, профессии и пациентам. Его отличала невероятная интуиция клинициста и преданность онкохирургии, которой он занимался со всей присущей ему страстью, готовность идти на риск ради малейшего шанса для спасения жизни пациента, смелость и принципиальность в решении организационных вопросов в должности президента Российской академии медицинских наук и главного онколога Минздрава России. Михаил Давыдов был и будет ярчайшей звездой онкохирургии, он смог изменить представления об онкологии, еще на один шаг приблизив человечество к победе над раком. Михаил Иванович навсегда останется в сердцах его учеников, соратников, коллег, друзей и тысяч пациентов.

Коллектив НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина



Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИЙ АНТАГОНИСТ 5-HT₃-РЕЦЕПТОРОВ¹

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ¹



Оницит[®]

палонсетрона гидрохлорид для инъекций
0,25 мг/5 мл

ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ²



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов^{3,*}



1 инъекция = 5 дней профилактики²



Рекомендован международными
и российскими клиническими протоколами⁴⁻⁷



Применяется у детей с 1 месяца¹

* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (<5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренно эметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдалось у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно в обеих фазах (0–120 ч) — у 69,3% пациентов.¹
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит ЛП-Н=(007845)-(PF-RU) от 27.11.2024. 2. Azaro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007:3(6) 1009–1020. 3. Guilla F, et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Riha F, et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V1.1. Last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ, et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3249–3261. Доступно по ссылке: www.asco.org/. 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis V1-2024. Доступно по ссылке: www.nccn.org/. 7. Владимирова Л.Ю., Плядов О.А., Когоня Л.М., Корюева И.А., Семитлазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Электронные опусы. Практические рекомендации RUSSCO #32, 2019 (том 9). С. 566–575.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ. Регистрационный номер: ЛП-Н=(007845)-(PF-RU) от 27.11.2024. Торговое название препарата: Оницит[®]. Международное непатентованное название: палонсетрон (palonosetron). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсе; профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсе. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT₃-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-∞}). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C_{max}) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов по всем возрастным группам после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (nL/kg) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (nL/kg). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит[®] у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществлялась гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямого или опосредованного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. Грудное вскармливание. Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время кормления грудью следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых. Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль — до 9%; головокружение, запор — до 5 %, диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперемия; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, гликозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, ухудшение, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, приливы — чувство «жара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический (анафилактикоидный) шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной), 402 пациента получили однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит[®], ни одна из данных реакций не вошла в группу частоты > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получающих до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия, со стороны нервной системы: органов чувств: головокружение, дискINESия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакция в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловрозрачном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует изоферменты системы цитохрома P450. **Метопролол:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метопрололом, который является ингибитором изофермента CYP2D6. Возможно совместное применение с дексаметазоном и рифамицином (индукторы изофермента CYP2D6), и амидароном, целексиксом, хлорпромазином, циметидином, флуоксетином, галоперидолом, пароксетинем, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP2D6). **Глюкокортикоиды:** совместное применение с глюкокортикоидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоопухолевые препараты:** палонсетрон не снижает активность противоопухолевых препаратов (циклосплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митомин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина повышает риск развития серотонинергического синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит[®] может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мкг выявлены два случая развития запора с потребностью, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследованных дозах палонсетрон не вызвал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с участием на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT₃, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадикардией, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT₃ необходимо скорректировать гипонатриемия и гипонатриемия. Были получены сообщения о серотонинергическом синдроме при применении антагонистов 5-HT₃ в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотонинергическим синдромом. Препарат Оницит[®] не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполаризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЭКГ палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЭКГ в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.



Распространяется по лицензии Хелсинн Хельсеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-ONI-01-2025-v1-print. Одобрено: 29.04.2025
000 «Берлин-Хемин/А.Менарини» 1231317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01.
Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**