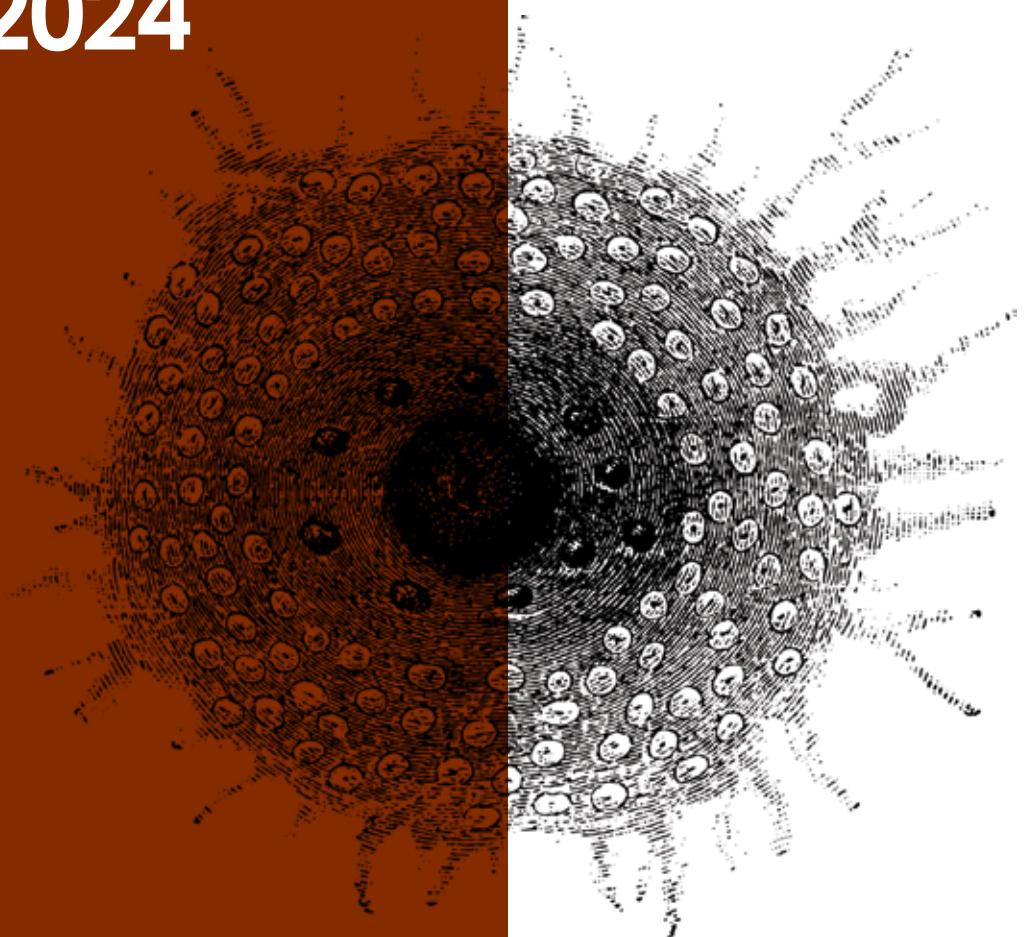


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **22** **ТОМ 20**
2024



ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ №1

Рак печени:
современные
возможности
лекарственной терапии

6

Лечение
новорожденных
и детей первого года
жизни, больных
злокачественными
опухольями

26

Эпидемиологические
аспекты первично-
множественного рака
молочной железы

30



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

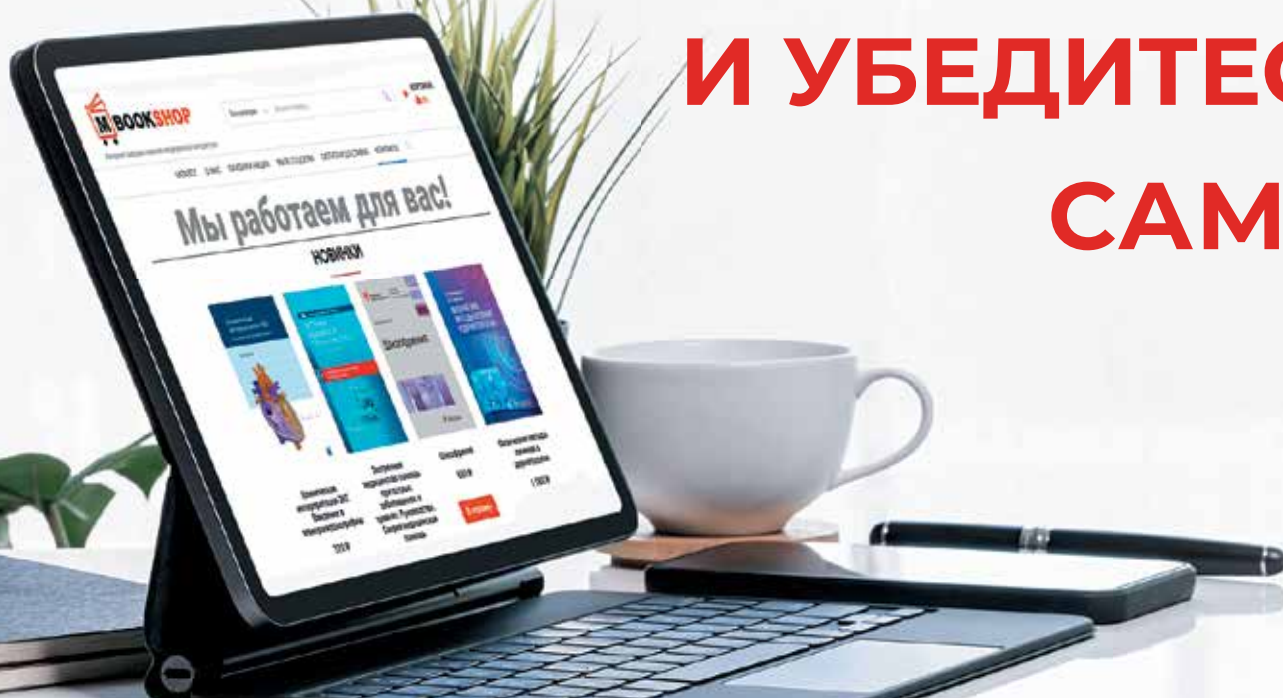
- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!



Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 22.
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. 2024.
Volume 20. Issue 22.
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)
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, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, 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. ГАДЖИГОРОЕВА, 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.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

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)
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, V.Ye. 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, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
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.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

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. ФУРСОВА

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, 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 Е. САМОЙЛОВА, 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, 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. CHEHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, 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

Р.А. ЗУКОВ, И.П. САФОНЦЕВ, К.Д. ПЕРМЯКОВА,
Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК
Рак печени: состояние проблемы и современные
возможности противоопухолевой лекарственной терапии 6

А.С. ШАТОХИНА, М.Г. ЛЕОНОВ,
Ю.А. ШЕВЧЕНКО, С.А. БЕЛЯЕВА
Современные возможности гормоно-таргетной терапии при
метастатическом рецептор-положительном HER2-негативном
раке молочной железы. Клинический случай 14

Р.А. ЗУКОВ, И.П. САФОНЦЕВ,
Т.Е. ЗАБРОДСКАЯ, Ю.В. АНЖИГАНОВА
Влияние современной противоопухолевой лекарственной
терапии на онкоэпидемиологические показатели при раке
мочевого пузыря в Красноярском крае 18

Т.А. ШАРОЕВ, У.Г. АДУЕВА, А.И. КРАПИВКИН
Стратегия лечения новорожденных и детей первого года
жизни, больных злокачественными опухолями, в московском
многопрофильном медицинском центре 26

Эпидемиологические исследования

С.А. БЕХТЕРЕВА, Д.М. РОСТОВЦЕВ,
Т.Ю. ВЕДОМ, Т.С. НОВИКОВА
Эпидемиологические аспекты первично-множественного
рака молочной железы 30

К.В. ОРЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Распространенность различных подтипов мутации
в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой
в России на основании собственных исследований 38

Медицинский форум

Резиденты «Сколково» представили разработки
в области онкологии 42

Contents

Clinical Practice

R.A. ZUKOV, I.P. SAFONTSEV, K.D. PERMYAKOVA,
D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK
Liver Cancer: the State of the Problem
and Modern Possibilities of Antitumor Drug Therapy

A.S. SHATOKHINA, M.G. LEONOV,
Yu.A. SHEVCHENKO, S.A. BELYAEVA
Modern Possibilities of Hormone Targeted Therapy
in Metastatic Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer.
A Clinical Case

R.A. ZUKOV, I.P. SAFONTSEV,
T.E. ZABRODSKAYA, Yu.V. ANGHIGANOVA
The Influence of Modern Antitumor Drug Therapy
on Oncoepidemiological Indicators for Bladder Cancer
in the Krasnoyarsk Region

T.A. SHAROEV, U.G. ADUEVA, A.I. KRAPIVKIN
Strategy for the Treatment of Newborns and Children
in the First Year of Life with Malignant Tumors in the Moscow
Multidisciplinary Medical Center

Epidemiological Research

S.A. BEKHTEREVA, D.M. ROSTOVTSEV,
T.Yu. VEDOM, T.S. NOVIKOVA
Epidemiological Aspects of Primary Multiple
Breast Cancer

K.V. ORLOVA, L.V. DEMIDOV
The Prevalence of Various Subtypes of Mutation
in the *BRAF* Gene in Patients with Metastatic Melanoma
in Russia Based on Own Research

Medical Forum

Skolkovo Residents Presented Developments
in the Field of Oncology

Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ^{1,2,*}



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-НТ₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

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

*Показания к применению препарата Акинзео®

– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина;

– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии.

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 один час до начала каждого цикла химиотерапии¹.

**Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)⁵

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

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1⁵.



← 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. Aspro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084
3. Aspro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33
4. Price K.L, et al. ACS Chem Neurosci. 2018 Dec 21;7(12):1641-1646.
5. Hesketh P.J, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.
6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference



Реклама

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.
RU-AKY-07-2023-v01-print. Дата одобрения: 17.11.2023

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



Рак печени: состояние проблемы и современные возможности противоопухолевой лекарственной терапии

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

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

³ Иркутский
государственный
медицинский
университет

⁴ Иркутская
государственная
медицинская академия
последипломного
образования

⁵ Иркутский областной
онкологический
диспансер

Р.А. Зуков, д.м.н.^{1, 2}, И.П. Сафонцев, к.м.н.^{1, 2}, К.Д. Пермякова^{1, 2},
Д.М. Пономаренко, к.м.н.^{3, 4, 5}, Д.Ю. Юкальчук⁵

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, priem@onkolog24.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Сафонцев И.П., Пермякова К.Д. и др. Рак печени: состояние проблемы и современные возможности противоопухолевой лекарственной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (22): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-22-6-12

Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, повышение их эффективности и безопасности являются одной из наиболее актуальных задач современной онкологии. В настоящее время большой вклад в лечение данной патологии вносит противоопухолевая лекарственная терапия, и одним из наиболее ярких примеров такого подхода является лечение рака печени. В статье представлены эпидемиологические данные по распространенности, показатели состояния онкологической помощи при раке печени в России и Сибирском федеральном округе, а также современные подходы в противоопухолевой лекарственной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, противоопухолевая лекарственная терапия, заболеваемость, атезолизумаб, бевацизумаб, мультикиназные ингибиторы, иммунотерапия

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди причин смерти в Российской Федерации (РФ). Заболеваемость, инвалидизация и смертность вследствие онкологических заболеваний имеют не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение. Изучение влияния тактики лечения на эпидемиологические показатели ЗНО является важным инструментом в планировании и реализации специализированной помощи населению [1]. В Сибирском федеральном округе (СФО) за период с 2018 по 2022 г. было зарегистрировано 384 707 впервые установленных случаев ЗНО, из них 180 172 (46,8%) – у мужчин, 204 535 (53,2%) – у женщин. Также за этот период выявлено 6989 случаев ЗНО печени и внутриспеченочных желчных

протоков: 4173 (59,7%) – у мужчин и 2816 (40,3%) – у женщин.

Прирост впервые выявленных случаев ЗНО печени и внутриспеченочных желчных протоков за 5 лет составляет 16,0% (увеличение числа случаев с 1259 до 1460). Средний ежегодный прирост числа впервые выявленных случаев составляет 4,0%. При этом на фоне ограничений, связанных с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и снижением числа лиц, прошедших профилактические осмотры и диспансеризацию в 2020 г., наблюдалось снижение числа выявленных случаев рака печени (рис. 1).

В 2022 г. в структуре общей заболеваемости ЗНО в СФО рак печени и внутриспеченочных желчных протоков находится на 16-м месте среди обоих полов – 1,9%. Лидирующие позиции занимают ЗНО молочной железы (12,0%), ЗНО кожи (кроме

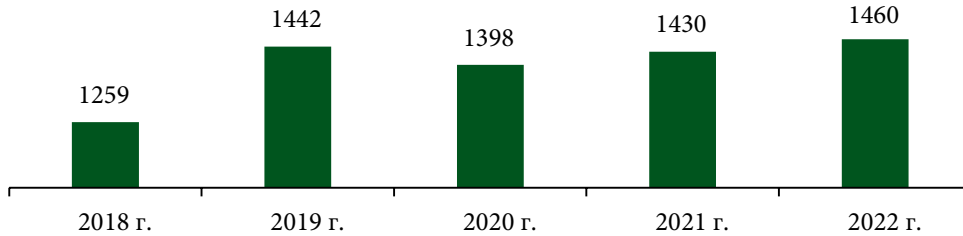


Рис. 1. Динамика выявления случаев ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков в 2018–2022 гг. в Сибирском федеральном округе



Рис. 2. Структура заболеваемости ЗНО в Сибирском федеральном округе в 2022 г.

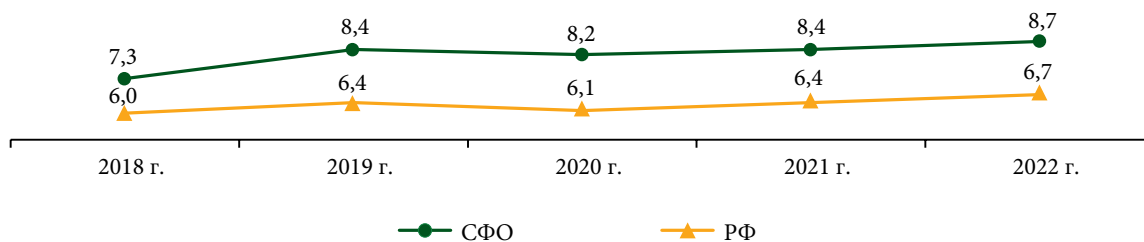


Рис. 3. Динамика заболеваемости ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков в Сибирском федеральном округе и Российской Федерации в 2018–2022 гг., на 100 тыс. населения

меланомы) (11,3%), ЗНО трахеи, бронхов и легкого (10,7%). В структуре заболеваемости у мужского населения округа ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков занимают 11-е место (2,3%), в структуре заболеваемости у женского населения – 15-е место (1,5%) (рис. 2). В Республике Тыва, например, ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков находятся на 5-м месте (6,3%) среди обоих полов, в Красноярском крае – на 14-м (2,3%), в Иркутской области – на 15-м (2,2%), в Новосибирской области – на 16-м месте (1,5%). В России ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков занимают 16-е место в общей структуре заболеваемости ЗНО – 1,2% [2].

Заболеваемость ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков в 2022 г. по сравнению с 2018 г. в СФО выросла на 45,7% (с 6,0 на 100 тыс. населения в 2018 г. до 8,7 на 100 тыс. населения в 2022 г.). На протяжении всего анализируемого периода заболеваемость остается выше, чем в целом по России. При этом максимальный показатель заболеваемости отмечается в 2022 г., до этого наиболее высокий показатель был в 2019 г. Схожая ситуация наблюдается во всех регионах СФО (рис. 3). Заболеваемость ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков в СФО среди женского населения в 2022 г. составила 6,8 случая на 100 тыс.

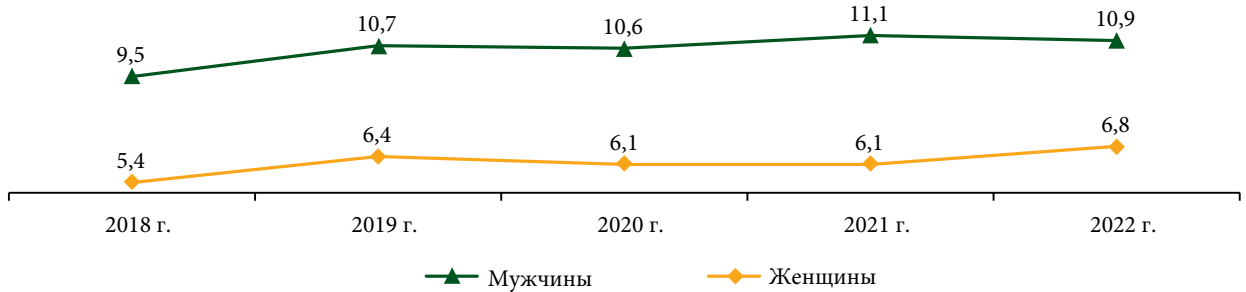


Рис. 4. Динамика заболеваемости ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков среди мужского и женского населения в Сибирском федеральном округе в 2018–2022 гг., на 100 тыс. населения

женского населения, по сравнению с 2018 г. показатель увеличился на 25,9% (5,4 случая на 100 тыс. женского населения в 2018 г.). Показатель заболеваемости среди мужского населения за тот же период увеличился на 14,7% (с 9,5 случая на 100 тыс. мужского населения в 2018 г. до 10,9 случая на 100 тыс. мужского населения в 2022 г.) (рис. 4). В целом заболеваемость среди мужского населения выше, чем среди женского, максимальное расхождение в исследуемом периоде наблюдалось в 2021 г. и составляло 81,9% (6,1 случая на 100 тыс. женского населения и 11,1 случая на 100 тыс. мужского населения).

Средний возраст заболевших среди обоих полов в Российской Федерации в 2022 г. по сравнению с 2018 г. снизился с 66,9 до 66,7 года. Средний возраст заболевших женщин выше, чем мужчин. Так, среди женского населения средний возраст заболевания увеличился с 70,0 до 70,4 года, а у мужчин, наоборот, снизился с 64,6 до 64,2 года. Максимальное число впервые выявленных случаев заболеваний ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков в РФ диагностируется в возрастных группах 65–69 лет – 1738 (17,7%) случаев, 60–64 года – 1600 (16,3%), 70–74 года – 1588 (16,2%) случаев. Наиболее активный рост числа заболевших

отмечается в возрастных группах 75–79 лет – на 63,5%, 35–39 лет – на 43,1%. Снижение числа заболевших произошло в возрастные периоды 70–74 года – на 30,9% и 45–49 лет – на 23,9% (рис. 5) [2–5].

Стоит отметить, что наибольшее значение при лечении ЗНО имеет стадия заболевания. Благоприятный прогноз характерен для ранних стадий. При этом выявление рака печени и внутрипеченочных желчных протоков на ранних стадиях, несмотря на их рост, остается низким. Так, выявление ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков на I–II стадиях за период 2018–2022 гг. в целом по РФ увеличилось на 29,4% (с 14,3% в 2018 г. до 18,5% в 2022 г.), в том числе на I стадии – на 93,5%, на II стадии – на 11,6%, а показатель запущенности при ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков в 2022 г. по сравнению с 2018 г. снизился на 1,4% (с 81,0% в 2018 г. до 79,9% в 2022 г.) в основном за счет снижения случаев, выявленных на IV стадии опухолевого процесса, – на 5,1% (с 58,8% в 2018 г. до 55,8% в 2022 г.).

Также необходимо отметить, что за период 2018–2022 гг. произошло снижение доли случаев, стадия злокачественного процесса которых не была установлена, на 65,9% (с 4,7 до 1,6%) (рис. 6). В СФО выявление ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков на ранних стадиях состав-

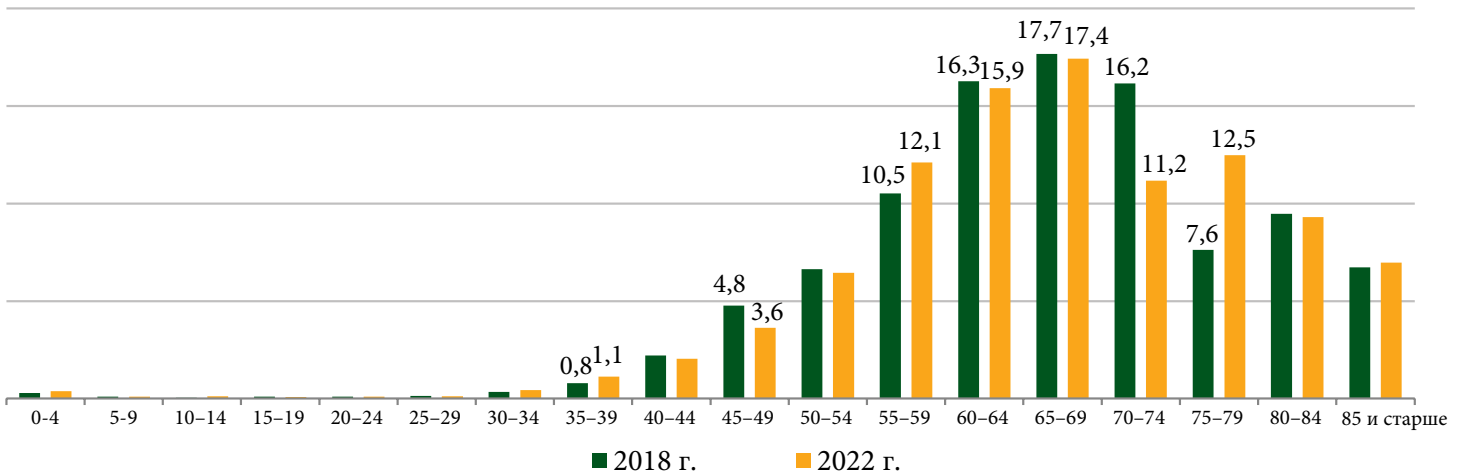


Рис. 5. Сравнительная динамика числа заболевших ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков по возрастным группам в Российской Федерации в 2018 и 2022 гг., на 100 тыс. населения

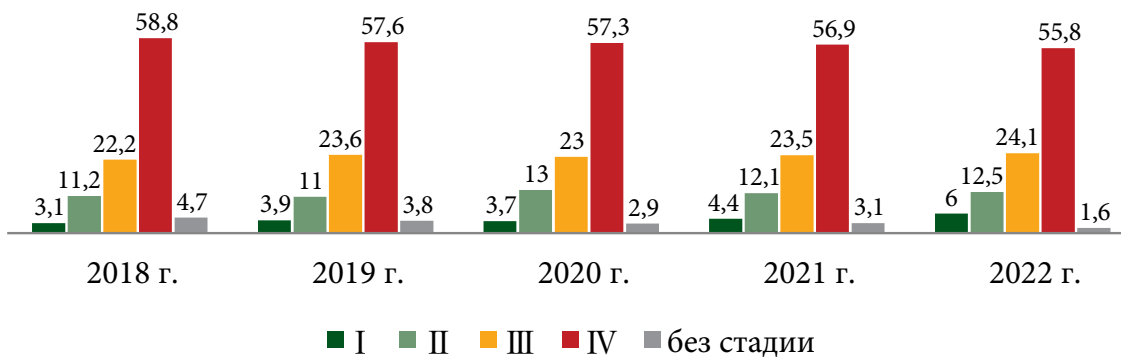


Рис. 6. Динамика выявления ЗНО печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков в Российской Федерации по распространенности опухолевого процесса, %

ляет 16,7%, что на 43,6% выше показателя 2018 г. (11,6%). При этом число случаев ЗНО, выявленных на IV стадии, практически не изменилось: 2018 г. – 58,1%, 2022 г. – 58,3%. Но отмечается положительная динамика уменьшения доли образований с неустановленной стадией с 4,2 до 1,7% [2–5].

На конец 2022 г. число пациентов с ЗНО печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков, состоящих под диспансерным наблюдением, в СФО составило 975 человек, показатель распространенности – 5,8 на 100 тыс. населения. Наибольший показатель отмечается в Новосибирской области – 7,7, Республике Тыва – 6,6, Иркутской области – 6,5 на 100 тыс. населения (РФ – 6,4 на 100 тыс. населения). В сравнении с 2018 г. данный показатель по СФО не изменился (2018 г. – 5,8 на 100 тыс. населения), но при этом изменилось ранжирование внутри округа: наибольший показатель отмечался в Республике Тыва – 14,4, в Кемеровской области – 10,8 на 100 тыс. населения [2–5].

Доля лиц с ЗНО печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков, состоящих на учете 5 лет и более, в целом по СФО составляет 31,3%, что ниже, чем в среднем по РФ – 35,2%. При этом в субъектах СФО данный показатель варьировал от 13,6% в Республике Тыва до 37,5% в Омской области. Индекс накопления контингента в СФО вырос по сравнению с 2018 г. с 1,2 до 7,2 [2–5].

Доля больных, умерших в течение первого года после установления диагноза, из взятых на учет в предыдущем году с раком печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков составила 67,3% (2018 г. – 69,4%), что выше среднероссийского показателя – 63,7% (65,6%) [2, 5].

Стоит отметить, что на ряд эпидемиологических данных (доля лиц с ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более; доля больных, умерших в течение первого года после установления диагноза; число пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением) влияют показатели, связанные с лечением онкологических пациентов. Так, в СФО в 2022 г. 12,8% от числа впервые выявленных пациентов с ЗНО печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков

закончили радикальное лечение (РФ – 12,3%), в Республике Алтай – 50,0%, в Красноярском крае – 36,1%, в Республике Хакасия – 22,2%. В сравнении с 2018 г. в 2022 г. отмечается изменение структуры использованных методов лечения пациентов. Так, в 2018 г. на долю хирургических методов лечения приходилось 42,6%, комбинированного лечения – 57,4; тогда как в 2022 г. – 73,3 и 26,7% соответственно (РФ, 2018 г. – 56,0 и 44,%; 2022 г. – 57,7 и 42,3%) [2–4]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости применения современных методов лечения рака печени. В отношении специализированного лечения стоит отметить, что в последние годы не отмечалось существенных изменений в хирургических и радиотерапевтических подходах. Основные достижения в лечении заболеваний связаны с противоопухолевой лекарственной терапией. Согласно ведущим международным и российским рекомендациям по раку печени, в качестве предпочтительной первой линии системной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) рекомендуется комбинация ингибитора PD-L1 атезолизумаба и моноклонального антитела к VEGF бевацизумаба. В качестве альтернативы при наличии противопоказаний к назначению иммунотерапии в первой линии лечения ГЦК могут быть назначены мультикиназные ингибиторы – сорафениб или ленватиниб [6–9]. Комбинация двойной иммунотерапии дурвалумабом (ингибитор PD-L1) и тремелидумабом (антитело против CTLA-4) также вошла в рекомендации NCCN и RUSSCO 2023, но при непрямом сравнении медиана общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективных ответов при двойной иммунотерапии уступает аналогичным показателям эффективности комбинации атезолизумаб + бевацизумаб [10, 11].

Клиническое исследование IMbravel150 – это исследование III фазы, направленное на демонстрацию превосходства комбинации атезолизумаб + бевацизумаб над терапией сорафенибом у пациентов с неоперабельной ГЦК [11]. Особенностью исследования IMbravel150 было включение пациентов с неблаго-

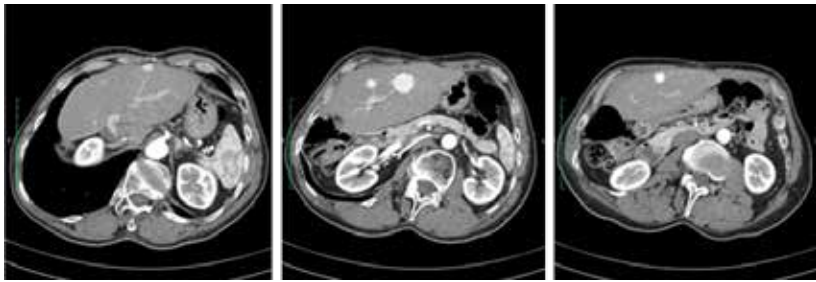


Рис. 7. МСКТ от 26.01.2021. Состояние после правосторонней гемигепатэктомии, холецистэктомии. По краю резекции левой доли печени патологических образований не выявлено. В паренхиме 1-го и 4-го сегментов две кисты с ровными четкими контурами, размерами до 3,5 мм, не накапливающие контраст. В сравнении с предыдущим исследованием от 15.06.2020 в паренхиме левой доли печени стали визуализироваться до 5 гиподенсивных образований с нечеткими контурами размерами от 8 до 21 мм плотностью до 55 ед. Н, после усиления с интенсивным накоплением контрастного вещества в артериальную фазу до 179 ед. Н, в портальную и венозную на фоне контрастированной паренхимы гиподенсивных до 97 и 89 ед. Н соответственно. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Заключение: гиперваскулярные образования левой доли печени

Лабораторные показатели перед началом терапии по поводу прогрессирования ГЦК

Показатель	Результат	Референсный интервал
Общий белок, г/л	65,0	66,0–81,0
Альбумин, г/л	29,30	39,00–50,00
Креатинин, мкмоль/л	73,8	65,0–102,0
Билирубин общий, мкмоль/л	33,40	6,60–28,20
Билирубин связанный, мкмоль/л	5,60	1,30–5,70
АСТ, ед/л	54,70	15,00–41,00
АЛТ, ед/л	22,90	11,00–51,00
Щелочная фосфатаза, ед/л	149,00	47,00–132,00
АФП, нг/мл	5,2	0,0–5,8
МНО	1,09	0,9–1,08
Протромбиновое время, с	12,1	10,0–12,7
Тромбоциты, $\times 10^9$	152	150–450
Гемоглобин, г/л	138	130–160

приятным прогнозом: с макроваскулярной инвазией главного ствола или ветви воротной вены (Vp4), с инвазией желчных протоков, с $\geq 50\%$ поражением печени, тромбозами печеночной и нижней полой вен [12]. Такая сложная когорта пациентов обычно исключается из других исследований ГЦК III фазы. Исследование IMbrave150 доказало, что применение комбинации атезолизумаб + бевацизумаб у пациентов с нерезектабельной ГЦК имело большую эффективность, чем применение мультикиназного ингибитора сорафениба. Медиана ОВ была значимо выше и составила 19,2 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 17,0–23,7) в группе комбинации атезолизумаб + бевацизу-

маб и 13,4 месяца (95% ДИ 11,4–16,9) в группе сорафениба (отношение рисков (ОР) 0,66; 95% ДИ 0,52–0,85; $p < 0,001$). Показатели ОВ через 12 и 18 месяцев составили 67 и 52% соответственно в группе комбинации атезолизумаб + бевацизумаб и 56 и 40% в группе сорафениба. Преимущество комбинации наблюдалось также и в отношении медианы ВВП, которая статистически и клинически значимо была выше в группе атезолизумаба и бевацизумаба, чем в группе сорафениба: 6,9 месяца (95% ДИ 5,7–8,6) по сравнению с 4,3 месяца (95% ДИ 4,0–5,6) (ОР 0,59; 95% ДИ 0,47–0,76; $p < 0,001$) [10]. При этом в когорте пациентов без неблагоприятного прогноза комбинация атезолизумаб + бевацизумаб показала медиану ОВ в 22,8 месяца (95% ДИ 19,1–24,9) против 15,7 месяца (95% ДИ 13,2–19,0) на сорафенибе (ОР 0,68; 95% ДИ 0,52–0,91), а медиану ВВП – 7,2 месяца (95% ДИ 6,5–9,6) против 4,4 месяца (95% ДИ 4,0–5,8) соответственно [12]. Кроме того, использование комбинации препаратов показало ту же частоту нежелательных явлений 3-й и 4-й степени, что и применение сорафениба, несмотря на большую длительность терапии комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб по сравнению с сорафенибом (8,4 месяца – средняя длительность терапии атезолизумабом, 7,0 месяцев – бевацизумабом, против 2,8 месяца – сорафенибом) [13]. После успеха IMbrave150 стало очевидно, что комбинация атезолизумаб + бевацизумаб является наиболее эффективной и предпочтительной опцией первой линии терапии для лечения пациентов с неоперабельной ГЦК. Последующие анализы исследования IMbrave150, метаанализы рандомизированных клинических исследований терапии ГЦК и исследования реальной практики показали, что комбинация атезолизумаб + бевацизумаб эффективна при терапии ГЦК [14–18]. Результаты представленных данных подтверждаются собственными наблюдениями в лечении ЗНО печени. Приводим клинический случай из нашей практики.

Клинический случай

Мужчина 68 лет направлен в Иркутский онкологический диспансер в октябре 2018 г. с подозрением на объемное образование печени. В результате комплексного обследования установлен диагноз: гепатоцеллюлярный рак правой доли печени T2N0M0, II стадия.

Хронический вирусный гепатит С, генотип 1, фаза репликации, высокая степень вирусемии с нормальной ферментативной активностью, METAVIR F2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Стабильная стенокардия I функционального класса (ФК). Артериальная гипертензия III стадии, 1-й степени, риск 4-й (ИБС, мужской пол, возраст). Хроническая сердечная недостаточность I ФК.

05.12.2018 выполнена масляная химиоэмболизация правой доли печени.



С декабря 2018 г. по март 2019 г. проведен 12-недельный курс лечения вирусного гепатита комбинацией препаратов софосбувир и велпатасвир. При контрольном ПЦР-исследовании от 18.03.2019 РНК вируса не обнаружено.

16.05.2019 пациенту выполнена правосторонняя гемигепатэктомия.

25.05.2019 проведено гистологическое исследование операционного материала: желчный пузырь 80 × 30 × 30 мм, не вскрыт, сероза гладкая, в просвете густая темная желчь, стенка 2 мм, слизистая бархатистая. При микроскопии гистологическое строение сохранено. Правая доля печени 150 × 140 × 80 мм; на разрезе, ближе к нижней поверхности округлый, четко ограниченный опухолевый узел 40 × 45 × 40 мм, интимно рядом с ним второй очаг 10 × 5 × 5 мм, опухолевый узел тесно прилежит к вене. При микроскопии определяется ГЦК G2 с преобладанием трабекулярного строения, инвазией за пределы псевдокапсулы опухоли, наличием сосудистой инвазии. Удалена в пределах здоровых тканей. Сохранный паренхима печени с умеренной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией, очагово проникающей в дольки, очаговый слабый фиброз портальных трактов. Рак правой доли печени (ГЦК) 8170/3 G2, pT2 N0 LV1 Pn0 R0 (7-е издание, 2009 г.).

После радикальной операции установлен диагноз: гепатоцеллюлярный рак правой доли печени pT2N0M0G2, II стадия, III клиническая группа. Пациент оставлен под динамическим диспансерным наблюдением, адъювантного лечения не проводилось.

В январе 2021 г. при плановом контрольном обследовании на фоне клинического благополучия, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием, выявлены множественные очаговые образования в левой доле печени (рис. 7), под ультразвуковым контролем выполнена пункционная биопсия одного из очагов в 3-м сегменте, получена цитологическая картина гепатоцеллюлярного рака. Состояние пациента расценено как удовлетворительное, ECOG 1, признаков портальной гипертензии нет, лабораторно компенсирован (табл.), оценка по Child – Pugh A (6 баллов). В феврале 2021 г. пациенту была назначена комбинация атезолизумаб 1200 мг один раз в три недели в/в + бевацизумаб 15 мг/кг один раз в три недели. В соответствии с критериями mRECIST, был достигнут частичный ответ (рис. 8) на фоне проводимой терапии.

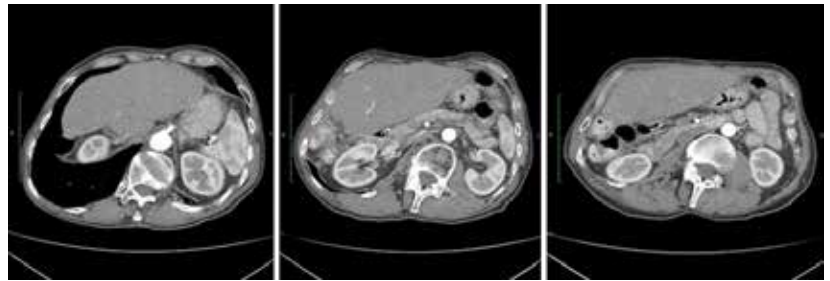


Рис. 8. МСКТ от 16.02.2023. На фоне терапии отмечается частичный регресс очагов в левой доле печени

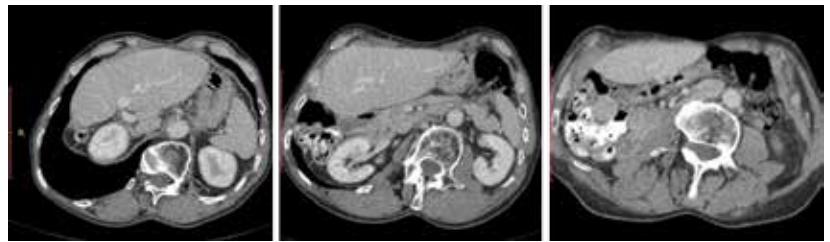


Рис. 9. МСКТ от 24.01.2024. Сохраняется достигнутый частичный ответ

Данное лечение продолжалось до марта 2023 г., когда произошел ишемический инсульт, больной был госпитализирован в неврологическое отделение по месту жительства, выполнены МСКТ, магнитно-резонансная томография головного мозга, проведена соответствующая терапия с положительной динамикой, противоопухолевое лечение атезолизумабом и бевацизумабом было прервано. У пациента сохранялся выраженный правосторонний гемипарез, и на контрольное обследование он смог явиться лишь в октябре 2023 г., по результатам которого клинически и рентгенологически сохранялся достигнутый частичный ответ. При мультидисциплинарном обсуждении принято решение продолжить активное динамическое наблюдение. Очередное обследование проведено в январе 2024 г. (рис. 9), сохраняется рентгенологический частичный ответ при удовлетворительных клинико-лабораторных показателях. Пациент ведет привычный образ жизни. Таким образом, внедрение в повседневную практику современной противоопухолевой лекарственной терапии существенным образом изменило результаты лечения рака печени. На примере представленных данных показано, что лекарственная терапия стала неотъемлемым стандартом лечения, что в свою очередь приводит к снижению показателей смертности и увеличению продолжительности жизни у данной категории пациентов. ☺

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.» <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwiwnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf>
2. 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.



- 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.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
- 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.
- NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Hepatobiliary cancers, Version 2.2023 – September 14, 2023 (Online access from 25.03.2024).
- Vogel A., Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2021; 32 (6): 801–805.
- Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России и Минздрава России 2022.
- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; 13 (#3s2): 494–538.
- Abou-Alfa G.K., Lau G., Kudo M., et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid. 2022; 1 (8).
- Finn R.S, Qin S., Ikeda M., et al. IMbrave150 investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (20): 1894–1905.
- Finn R.S. IMbrave150 high-risk patients [abs #5080]. AACR Annual Meeting (2021), 10–15 April and 17–21 May 2021. <https://bit.ly/3vjRqjk>
- Cheng A.-L., Qin S., Ikeda M., et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 2022; 76 (4): 862–873.
- Espinoza M., Muquith M., Lim M., et al. Disease etiology and outcomes after atezolizumab plus bevacizumab in hepatocellular carcinoma: post-hoc analysis of IMbrave150. Gastroenterology. 2023; 165 (1): 286–288.
- Meyer T., Galani S., Lopes A., et al. Aetiology of liver disease and response to immune checkpoint inhibitors: an updated meta-analysis confirms benefit in those with non-viral liver disease. J. Hepatol. 2023; 79 (2): e73–e76.
- Saung M.T., Fan J., Chenge J., et al. FDA analysis of treatment efficacy based on etiology of hepatocellular carcinoma. Poster ASCO 2023 #4117.
- Hatanaka T., Kakizaki S., Hiraoka A., et al. Comparative efficacy and safety of atezolizumab and bevacizumab between hepatocellular carcinoma patients with viral and non-viral infection: a Japanese multicenter observational study. Cancer Med. 2022; 12 (5): 5293–5303.
- Jost-Brinkmann F., Demir M., Wree A., et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: results from a German real-world cohort. Aliment. Pharmacol. Ther. 2023; 57: 1313–1325.

Liver Cancer: the State of the Problem and Modern Possibilities of Antitumor Drug Therapy

R.A. Zukov, PhD^{1,2}, I.P. Safontsev, PhD^{1,2}, K.D. Permyakova^{1,2}, D.M. Ponomarenko, PhD^{3,4,5}, D.Yu. Yukalchuk⁵

¹ A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

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

³ Irkutsk State Medical University

⁴ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

⁵ Irkutsk Regional Oncology Center

Contact person: Ruslan A. Zukov, priem@onkolog24.ru

The development and implementation of new methods for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms, improving their effectiveness and safety are one of the most urgent tasks of modern oncology. Currently, antitumor drug therapy makes a great contribution to the treatment of this pathology, and one of the most striking examples of this approach is the treatment of liver cancer. The article presents epidemiological data on the prevalence, indicators of the state of oncological care for liver cancer in Russia and the Siberian Federal District, as well as modern approaches to antitumor drug therapy of this disease.

Keywords: liver cancer, hepatocellular carcinoma, antitumor drug therapy, morbidity, atezolizumab, bevacizumab, multikinase inhibitors, immunotherapy



ЗА РУКУ



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



¹ Краснодарский
клинический
онкологический
диспансер № 1

² Новороссийский
онкологический
диспансер № 3

³ Кубанский
государственный
медицинский
университет

⁴ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова

Современные возможности гормоно-таргетной терапии при метастатическом рецептор-положительном HER2-негативном раке молочной железы. Клинический случай

А.С. Шатохина¹, М.Г. Леонов, д.м.н.^{2,3}, Ю.А. Шевченко¹,
С.А. Беляева, к.м.н.⁴

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

Для цитирования: Шатохина А.С., Леонов М.Г., Шевченко Ю.А., Беляева С.А. Современные возможности гормоно-таргетной терапии при метастатическом рецептор-положительном HER2-негативном раке молочной железы. Клинический случай. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (22): 14–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-22-14-16

В статье рассмотрен клинический случай, который наглядно демонстрирует позитивное влияние сочетания таргетной терапии, включающей CDK4/6i (рибоциклиб), и ингибитора ароматазы в первой линии терапии у пациентки в пременопаузе с гормональным рецептор-положительным HER2-негативным (HR+/HER2-) метастатическим раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы циклинзависимой киназы 4/6 (CDK4/6i)

Введение

В последние годы на фоне развития уточняющей морфологической и молекулярно-генетической диагностики, повышения доступности современных эффективных лекарственных препаратов для клинической практики были достигнуты значительные успехи в лечении и увеличении выживаемости пациенток с раком молочной железы (РМЖ) [1]. Люминальный подтип РМЖ относится к наиболее распространенному виду злокачественных новообразований молочной железы [2]. Несмотря на относительно благоприятное течение при рецептор-положительном РМЖ, лечение женщин с множественными метастазами при сохраненном менструальном цикле требует достижения максимального эффекта в сжатые сроки для продления жизни и сохранения социальной активности [3].

Разработка ингибиторов циклинзависимой киназы 4/6 (CDK4/6i) является одним из новаторских достижений последнего десятилетия в лечении гормонального рецептор-положительного HER2-негативного (HR+/HER2-) метастатического РМЖ (мРМЖ) [4, 5]. CDK4/6i приводят к остановке клеточного цикла путем нацеливания на механизмы этого процесса. Многочисленные крупные рандомизированные исследования продемонстрировали существенную клиническую пользу применения CDK4/6i в первой линии и в условиях предварительного лечения при HR+/HER2- мРМЖ [4, 5].

Цель исследования – оценка непосредственных результатов лечения больной в пременопаузе с гормональным рецептор-положительным HER2-негативным (HR+/HER2-) мРМЖ с использованием таргетной терапии, включающей CDK4/6i (рибоциклиб), и ингибитора ароматазы (анастрозол) в первой линии лечения.

Клинический случай

Пациентка Г., 44 лет, обратилась в Клинический онкологический диспансер № 1 (г. Краснодар) в августе 2021 г. Из анамнеза заболевания: в июне 2021 г. женщина обнаружила образование в области мечевидного отростка грудины, которое увеличилось в размере за четыре месяца, что и побудило ее обратиться к врачу-онкологу. При физикальном обследовании асимметрии правой и левой молочных желез не выявлено. В левой молочной железе в нижнем внутреннем квадранте по ретромаммарной складке определяется опухоль диаметром около 20 мм каменистой плотности, спаянная с окружающими тканями. В правой молочной железе пальпаторно узловых образований не определяется. Из сосков выделений нет. В аксиллярной области слева увеличенный лимфатический узел.

При рентгеновском исследовании обнаружены маммографические признаки РМЖ слева. При УЗИ молочных желез выявлены признаки объемного образования левой молочной железы, видоизмененных подмышечных лим-



фоузлов слева. По данным компьютерной томографии головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза определяются левосторонняя подмышечная (до 20 мм) и абдоминальная (до 13 мм) лимфаденопатия, диссеминированный метастатический процесс в печени (многочисленные мягкотканые образования, сливающиеся в очаги до 100 × 73 мм), диффузные изменения паренхимы, очаги остеосклероза в костях таза. Нельзя исключить метастатический процесс костей. Рекомендовано контрольное обследование в динамике (рис. 1). Выполнена CORE-биопсия образования. По результатам гистологического исследования установлена инфильтрирующая карцинома неспецифического типа Grade 3. Результаты иммуногистохимического исследования: РЭ – 100%, РП – 10%, HER2 – 0, Ki67 – 25%. Результаты молекулярно-генетического исследования: анализ соматических мутаций в гене BRCA1/2 – нормальная гомозигота. По результатам обследования установлен диагноз: C50.3 Злокачественное новообразование левой молочной железы (МКБ-О: 8500/3. Инфильтрирующий протоковый рак) T3N1M1 [HEP, OSS, LYM], IV стадия, II клиническая группа.

Проведен врачебный консилиум, выбрана тактика специализированного лечения в виде гормоно-таргетной терапии. В октябре 2021 г. пациентка госпитализирована в отделение противоопухолевой лекарственной терапии и химиотерапии. При поступлении индекс Карновского – 90, ECOG – 0. Начат курс лекарственной терапии по схеме: анастрозол 1 мг внутрь ежедневно, рибоциклиб 600 мг внутрь в 1–21-й день, цикл 28 дней, бусерелин 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней.

Результаты и обсуждение

При контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, выполненной через три месяца, определяется положительная динамика в виде сокращения размеров образований левосторонней подмышечной и абдоминальной лимфаденопатии, а также диссеминированного метастатического процесса в печени. Наблюдаются диффузные изменения паренхимы печени и появление в динамике распространенного склеротического/склерозированного костного метастатического процесса. Динамика оценивалась по шкале Recist 1.1 (рис. 2).

Учитывая положительную динамику, врачебный консилиум решил продолжить терапию по прежней схеме. На фоне продолжающейся противоопухолевой лекарственной терапии проводилась компьютерная томография в динамике (каждые три месяца), отмечалась стабилизация процесса.

В марте 2023 г. выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Определена положительная динамика левосторонней подмышечной и абдоминальной лимфаденопатии – в левой подмышечной области лимфатические узлы уменьшились до 6 мм, в воротах печени и гепатодуоденальной связке лимфоузлы сократились в количестве и размерах до 5 мм. Наблюдаются сокращение размеров отдельных очагов в печени, в том числе таргетного в S2/3 (до 38 × 30 мм), стабильный распространенный костный метастатиче-

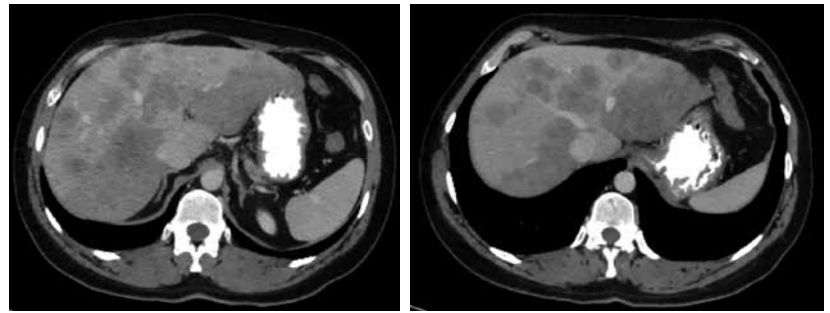


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки Г. до начала лечения

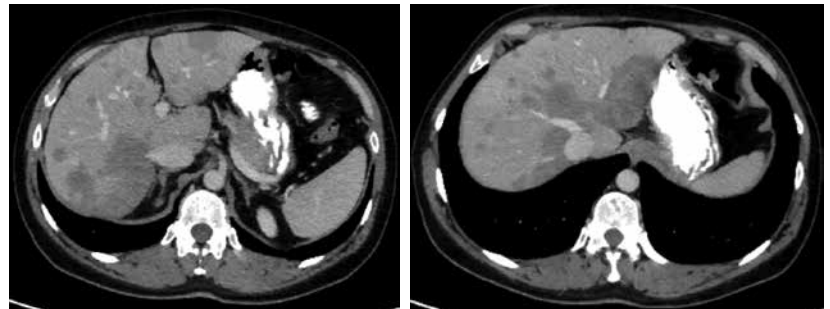


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки Г. в динамике через три месяца после начала лекарственного лечения (три курса терапии)

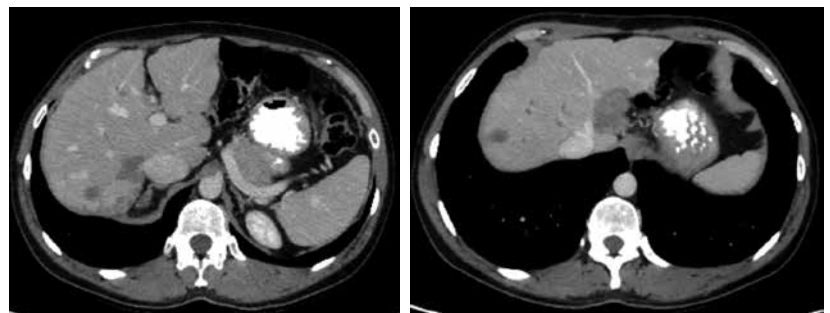


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки Г. в динамике после 16 курсов лечения

ский процесс, стабильные поствоспалительные изменения легких (рис. 3). Пациентка отмечает удовлетворительную переносимость лекарственной терапии. Редукции дозы в ходе лечения не проводилось. С учетом положительного эффекта, отсутствия нежелательных явлений врачебный консилиум решил продолжить терапию по прежней схеме.

Заключение

Представленный клинический случай наглядно продемонстрировал позитивное влияние сочетания таргетной терапии, включающей CDK4/6i (рибоциклиб), и ингибитора ароматазы в первой линии терапии у пациентки в пременопаузе с гормональным рецептор-положительным HER2-негативным (HR+/HER2-) мРМЖ. После 16 курсов лечения отмечается положительная динамика левосторонней подмышечной и абдоминальной лимфаденопатии в виде уменьшения размеров лимфоузлов (в 3,5 и в 2 раза соответственно), сокращения размеров



отдельных очагов в печени (в 2,6 раза), стабилизации распространенного костного метастатического процесса и постовспалительных изменений легких. Отмечается удивительная переносимость терапии, нежелательные явления не наблюдались, редукции дозы в ходе лечения не проводилось. В настоящее время лечение пациентки продолжено.

Исходя из данных исследований MONALEESA-2, -3, -7, PALOMA-2, -3, MONARCH-2, -3 и собственного клинического опыта, можно сделать вывод, что появление нового класса препаратов (CDK4/6i) позволило пересмотреть алгоритм лечения больных с HR+/HER2- мРМЖ [6–9]. Доказанное преимущество общей выживаемости в первой и второй линиях лечения, а также данные подгруппового поискового анализа демонстрируют беспрецедентную эффективность рибоциклиба в комбинации с эндокринотерапией.

Результаты исследований подтверждают целесообразность применения комбинированной терапии в рутинной практике для лечения HR+/HER2- мРМЖ независимо от возраста, менопаузального статуса, варианта эндокринотерапии и распространенности болезни. При этом практически все побочные эффекты, связанные с CDK4/6i, предсказуемы и быстро обратимы после приостановки терапии или редукции дозы препаратов.

Дальнейшее клиническое наблюдение применения изучаемой комбинации у пациентки Г., в том числе в отдаленные сроки, позволит оценить безопасность и отсроченную эффективность гормоно-таргетной терапии, включающей CDK4/6i (рибоциклиб) и ингибитор ароматазы, а также разработать критерии для выбора в качестве первой линии при мРМЖ именно данного сочетания противоопухолевой лекарственной терапии. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022. 239 с.
2. Anderson W.F., Chatterjee N., Ershler W.B., et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, epidemiology, and end results database. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; 76: 27–36.
3. Grinshpun A., Tolaney S.M., Burstein H.J., et al. The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2023; 9: 15.
4. Жукова Л.Г., Ганьшина И.П., Гордеева О.О. и др. Рибоциклиб в первой линии терапии гормоночувствительного рака молочной железы. *Современная онкология.* 2018; 20 (2): 38–41.
5. Артамонова Е.В. Практические аспекты клинического применения нового класса препаратов – ингибиторов циклинзависимых киназ. Эффективность и переносимость лечения. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018; 14 (1): 52–60.
6. Снеговой А.В., Кононенко И.Б. Современные аспекты лечения гормонозависимого ERBB2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Результаты общей выживаемости. *Современная онкология.* 2022; 24 (2): 226–233.
7. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Сельчук В.Ю. Ингибиторы циклин-зависимых киназ: эффективность и безопасность. *Медицинский совет.* 2019; 10: 42–55.
8. Колядина И.В. Рибоциклиб в лечении больных HR+/HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021; 17 (2): 58–67.
9. Маркович А.А., Калугин М.В., Гордеева О.О. и др. Клинические аспекты применения рибоциклиба. *Медицинский совет.* 2020; 9: 44–56.

Modern Possibilities of Hormone Targeted Therapy in Metastatic Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer. A Clinical Case

A.S. Shatokhina¹, M.G. Leonov, PhD^{2,3}, Yu.A. Shevchenko¹, S.A. Belyaeva, PhD⁴

¹ Krasnodar Clinical Oncological Dispensary No. 1

² Novorossiysk Oncological Dispensary No. 3

³ Kuban State Medical University

⁴ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

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

The article considers a clinical case that clearly demonstrates the positive effect of a combination of targeted therapy, including CDK4/6i (ribociclib), and an aromatase inhibitor in the first line of therapy in a premenopausal patient with hormonal receptor-positive HER2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer.

Keywords: breast cancer, inhibitors of cyclin dependent kinase 4/6 (CDK4/6i)

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 умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно в обеих фазах (0–120 ч) — у 69,3% пациентов³.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит[®] (ЛП-000716) (обновлено 12.07.2022). 2. Aapro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(6):1009–1020. 3. Gralla R. et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Roila F. et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V.1.4 last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240–3261. Доступно по ссылке: www.asco.org/. 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V4.2020. Доступно по ссылке: www.nccn.org/. 7. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #32, 2019 (том 9). С. 566–575.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ. Регистрационный номер: ЛП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 12.07.2022). 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 курсах; 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 курсах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **СОСТОРОЖНОСТЬЮ.** 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 с 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 во всем возрастном диапазоне после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (V_d). 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 осуществляется 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 лечения кормление грудью должно быть прекращено. **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 30 секунд до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет. 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), extrasystoles, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные extrasystoles, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсемия; 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, глюкозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический 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, гипогликемия, гипонатриемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, привкус — 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 получали 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 вышла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших 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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, дискINESИЯ; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакция в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном 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 образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP2D6. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP2D6). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопозона. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоположные препараты:** палонсетрон не снижает активность противоположных препаратов (дисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митоминцил). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и нордренадина 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 мг выявлены два случая развития запора с колостазом, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследуемых дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом 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, брадикардиями, 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 гипокальциемию и гипомагниемии. 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-норадренадина (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 ЖК палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЖК 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 Хелсинг Хелсеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-Oni-02-2022-v01-print. Дата одобрения — октябрь 2022
000 «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**



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

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

Влияние современной противоопухолевой лекарственной терапии на онкоэпидемиологические показатели при раке мочевого пузыря в Красноярском крае

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

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, priem@onkolog24.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Сафонцев И.П., Забродская Т.Е., Анжиганова Ю.В. Влияние современной противоопухолевой лекарственной терапии на онкоэпидемиологические показатели при раке мочевого пузыря в Красноярском крае. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (22): 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-22-18-24

Заболеемость раком мочевого пузыря ежегодно растет и занимает ведущие позиции в общей структуре онкоурологической патологии. В статье представлены данные, характеризующие состояние онкологической помощи при раке мочевого пузыря в Красноярском крае, а также личный опыт авторов статьи в проведении современной лекарственной терапии данного заболевания, что, вероятно, получило отражение в снижении показателя догодичной летальности и увеличении 5-летней выживаемости.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, Красноярский край, эпидемиология, противоопухолевая лекарственная терапия, иммунотерапия

Согласно Global Cancer Observatory, ежегодно во всем мире регистрируется около 614,3 тыс. новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) рака мочевого пузыря (РМП) и 220,6 тыс. случаев смерти от данной патологии. В 2022 г. РМП занял шестое место в мировой структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения и 19-е место в структуре заболеваемости женского населения. К 2035 г. прогнозируется рост заболеваемости РМП до 880 тыс. случаев, при этом число мужчин с установленным диагнозом ЗНО мочевого пузыря более чем в три раза превысит число случаев, выявленных среди женского населения [1]. В Российской Федерации (РФ) за 2022 г. зарегистрировано 14,2 тыс. случаев РМП, что составляет 2,6% в общей структуре онкологической заболеваемости (12-е место). ЗНО мочевого пузыря занимают девятое место в структуре мужской онкозаболеваемости (4,5%), у женщин на долю РМП приходится 1,1% онкологических заболеваний (15-е место) [2].

Региональный анализ демонстрирует неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по РМП в ряде субъектов РФ, в том числе и в Сибирском федеральном округе (СФО). За период 2018–2022 гг. СФО занимает первое место по заболеваемости РМП среди восьми федеральных округов РФ [2–6]. Что касается заболеваемости ЗНО мочевого пузыря на территории Красноярского края, то в 2022 г. среди десяти субъектов СФО регион вышел на шестое место (13,3 на 100 тыс. населения), уступая грубым показателям пяти субъектов СФО [2]: Алтайского края (17,0 на 100 тыс. населения); Томской области (14,9 на 100 тыс. населения); Кемеровской области (14,0 на 100 тыс. населения); Республики Хакасия (13,9 на 100 тыс. населения); Иркутской области (13,4 на 100 тыс. населения).

За период 2019–2023 гг. в Красноярском крае зарегистрировано 1929 впервые выявленных случаев ЗНО мочевого пузыря, из них 1438 случаев (74,8%) приходилось на мужское население, 491 случай

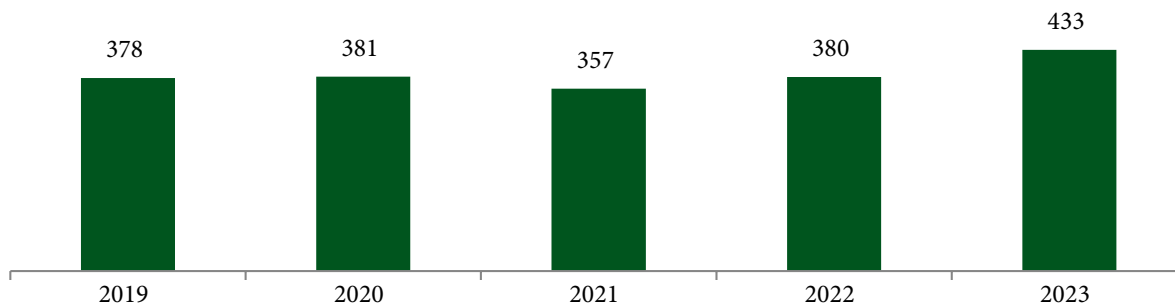


Рис. 1. Динамика впервые выявленных случаев ЗНО мочевого пузыря в Красноярском крае за период 2019–2023 гг.



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

(25,5%) – на женское. За анализируемый период отмечается рост числа впервые выявленных случаев РМП на 14,6%: с 378 в 2019 г. до 433 случаев в 2023 г. (рис. 1).

В общей структуре онкологической заболеваемости Красноярского края, так же как и в структуре ЗНО РФ, РМП занимает 12-е место (2,9% от всех случаев рака). Ведущими локализациями в структуре онкологической заболеваемости региона являются: молочная железа (11,9%), трахея, бронхи и легкое (10,5%), кожа (10,2%) (рис. 2).

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения края ЗНО мочевого пузыря занимают восьмое место (4,6%), в структуре женского населения – 16-е место (1,4%).

Заболеваемость РМП в Красноярском крае в 2022 г. по сравнению с 2018 г. снизилась на 10,2% (с 14,9 в 2018 г. до 13,3 на 100 тыс. населения в 2022 г.) и на протяжении всего анализируемого периода грубый показатель заболеваемости превышает федеральные значения (рис. 3) [2, 3].

Высокие темпы снижения заболеваемости ЗНО мочевого пузыря в Красноярском крае зарегистрированы в 2021 г. (на 15,8%; с 14,9 в 2018 г. до 12,5 в 2021 г.),

что было обусловлено распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19. В 2022 г. отмечался прирост грубого показателя заболеваемости на 6,4% по сравнению с 2021 г., что объясняется восстановлением темпов проведения диспансеризации и плановых амбулаторных приемов.

ЗНО мочевого пузыря у мужчин встречается чаще, чем у женщин. Наибольший разрыв в уровне заболеваемости между мужчинами и женщинами в Красноярском крае отмечен в 2018 г. (в 4,0 раза), а в РФ и СФО – в 2020 г. (в 4,1 и 4,2 раза соответственно) [2–6].

За период 2018–2022 гг. среди мужского населения края отмечается снижение показателя заболеваемости РМП на 15,7% (с 24,8 в 2018 г. до 20,9 на 100 тыс. населения в 2022 г.), аналогичная тенденция отмечается в РФ, где за рассматриваемый период снижение грубого показателя заболеваемости среди мужского населения произошло на 5,5% (с 19,8 до 18,7 на 100 тыс. населения) [2, 3]. А в СФО за последний пятилетний период регистрируется небольшое увеличение показателя мужской заболеваемости РМП – на 1,0% (с 22,6 до 22,9 на 100 тыс. населения) [2, 3].

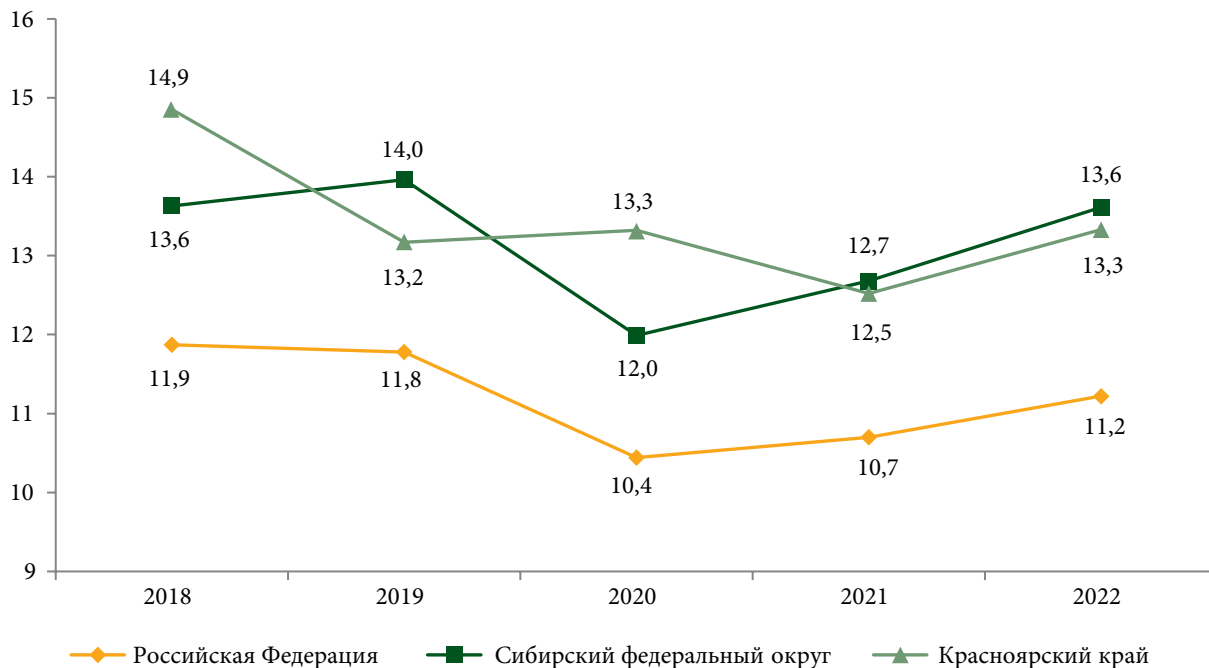


Рис. 3. Динамика грубых показателей заболеваемости в Красноярском крае и Российской Федерации за период 2018–2022 гг. (на 100 тыс. населения)

Для женского населения Красноярского края в 2018–2022 гг. характерно увеличение показателя заболеваемости ЗНО мочевого пузыря на 9,9% (с 6,1 до 6,8 случаев на 100 тыс. населения). В РФ и СФО отмечается снижение грубого показателя – на 6,0 и 2,1% соответственно [2, 3].

Средний возраст пациентов с ЗНО мочевого пузыря в РФ за период 2018–2022 гг. увеличился с 67,6 до 67,8 года. Показатель для женщин остался неизменным (69,7 года), а для мужчин увеличился на 3,6 месяца, до 67,2 года [2, 3].

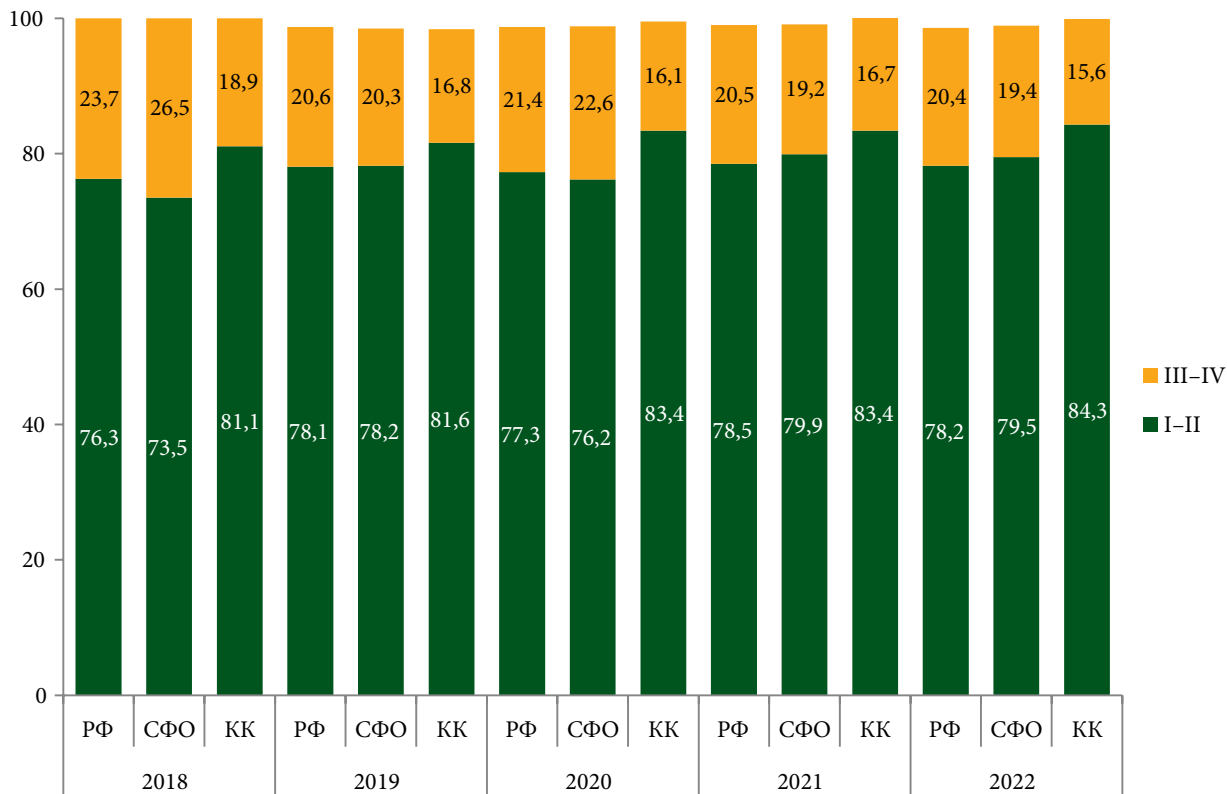
Средний возраст заболевших РМП в Красноярском крае ниже, чем в РФ. За период с 2018 по 2022 г. показатель в крае (оба пола) увеличился с 67,0 до 67,2 года: для женского населения – на 2,4 месяца (до 69,0 года), для мужского населения – на 1,2 месяца (до 66,5 года).

Максимальное число впервые выявленных случаев заболеваний ЗНО мочевого пузыря в 2022 г. в РФ диагностируется в возрастных группах 65–69 лет (3329 случаев – 20,2%) и 70–74 лет (3278 случаев – 19,9%) [2, 3]. Аналогичная ситуация регистрируется на территории Красноярского края: пик заболевших отмечается среди пациентов в возрасте 65–69 лет (74 случая – 19,5%) и 70–74 лет (77 случаев – 20,3%). Среди мужского населения края также преобладающими возрастными группами являются 65–69 лет (58 случаев – 20,9%) и 70–74 лет (60 случаев – 21,7%), а в РФ максимальное число мужчин, заболевших РМП, отмечается в возрасте 65–69 лет (2724 случая – 21,3%) [2, 3]. Максимальное число впервые выявленных случаев ЗНО мочевого пузыря среди женского на-

селения РФ регистрируется в возрастной группе 70–74 лет (697 случаев – 18,7%) [2, 3]. Показатель для женского населения Красноярского края превышает федеральные: максимальное число случаев ЗНО мочевого пузыря в 2022 г. зафиксировано у пациенток в возрасте 80–84 лет (19 случаев – 18,4%).

Успешное лечение онкологических заболеваний зависит от стадии выявления ЗНО, наиболее благоприятный прогноз имеют ранние стадии заболевания. Показатель раннего выявления РМП в Красноярском крае на протяжении всего периода наблюдения превышал аналогичные показатели, зарегистрированные на территории РФ и СФО (рис. 4). За последние пять лет отмечается увеличение доли РМП, выявленного на I–II стадиях: в РФ – на 2,5% (с 76,3 до 78,2%), в СФО – на 8,2% (с 73,5 до 79,5%), в Красноярском крае – на 3,9% (с 81,1 до 84,3%). Также необходимо отметить, что за анализируемый период сохраняется положительная динамика в снижении количества ЗНО мочевого пузыря, выявленных на поздних стадиях (III–IV): в РФ – на 7,7% (с 22,1 до 20,4%), в СФО – на 19,8% (с 24,2 до 19,4%), в Красноярском крае – на 10,3% (с 17,4 до 15,6%). Кроме того, на протяжении всего периода наблюдения показатель запущенности в Красноярском крае был ниже, чем в РФ и СФО, самый низкий краевой показатель отмечался в 2022 г. (15,6%) [7, 8].

На конец 2022 г. в Красноярском крае число пациентов с РМП, состоящих на диспансерном учете, составило 2352 человека, показатель распространенности равен 82,5 на 100 тыс. населения,



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

Рис. 4. Динамика выявления ЗНО мочевого пузыря по распространенности опухолевого процесса, % (2018–2022 гг.)

в сравнении с 2018 г. он вырос на 3,1% и был выше окружного и федерального показателей (80,3 и 81,8 на 100 тыс. населения соответственно) [7, 8].

Показатель пятилетней выживаемости пациентов с РМП в Красноярском крае за последние пять лет увеличился на 6,5% (с 52,4 до 55,8%), но в целом остается ниже показателей, зарегистрированных в РФ – 58,2% и СФО – 56,1% [7, 8].

Показатель догодичной летальности больных с РМП в Красноярском крае в 2022 г. был равен окружному показателю (13,3%) и был выше среднероссийского, равного 12,3%. За период с 2018 по 2022 гг. летальность на первом году с момента установления диагноза ЗНО мочевого пузыря снизилась в Красноярском крае на 2,2% (с 13,6 до 13,3%), в СФО – на 10,1% (с 14,8 до 13,3%), в РФ – на 14,6% (с 14,4 до 12,3%) [7, 8].

Анализ данных о лечении больных с ЗНО мочевого пузыря свидетельствует о сохранении в РФ относительно высоких показателей применения хирургического метода радикального лечения пациентов с ЗНО мочевого пузыря (2018 г. – 67,3%, 2022 г. – 67,5%). Доля комбинированного лечения пациентов в 2018 и 2022 гг. составила 31,2%. По СФО за анализируемый период отмечается рост удельного веса хирургического метода лечения (2018 г. – 67,9%, 2022 г. – 72,8%), а в Красноярском крае регистрируется увеличение доли комбинированного

лечения: если в 2018 г. на долю хирургических методов лечения приходилось 76,8%, комбинированного лечения – 23,2, то в 2022 г. – 66,4 и 31,1% соответственно [7, 8].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости применения современных методов для лечения местнораспространенного и метастатического РМП.

В части специализированного лечения стоит отметить, что в последние годы не отмечалось существенных изменений в хирургических и радиотерапевтических подходах. Основные достижения в лечении злокачественных заболеваний связаны с противопухольной лекарственной терапией, представленной химио- и иммунотерапией. Выбор метода лекарственной терапии осуществляется на основании наличия противопоказаний к назначению цисплатина, противопоказаний к назначению препаратов платины и экспрессии PD-L1.

Противопоказанием к назначению цисплатина является наличие не менее одного из следующих критериев (критерии Гальского):

- соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 1;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м²;
- снижение слуха ≥ 2-й степени;
- периферическая нейропатия ≥ 2-й степени;



- сердечная недостаточность III класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [9].

Пациентам с неоперабельным местнораспространенным и диссеминированным РМП, имеющим противопоказания к назначению цисплатина и карбоплатина, рекомендуется проведение иммунотерапии независимо от гиперэкспрессии PD-L1 в опухолевой ткани по следующей схеме: монотерапия атезолизумабом (840 мг в виде в/в инфузии каждые две недели, или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые три недели, или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые четыре недели) [10, 11].

Ингибитор PD-L1 атезолизумаб в первой линии терапии распространенного уротелиального рака у больных с противопоказаниями к терапии цисплатином изучался в первой когорте исследования IMvigor 210. Статус экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих лимфоцитах в микроокружении опухоли определяли как процент позитивных иммунных клеток: IC0 (< 1%), IC1 (\geq 1%, но < 5%) и IC2/3 (\geq 5%). Первичной целью являлась частота объективного ответа (ЧОО), которая составила 23% у всех пациентов и достигла 28% у больных с гиперэкспрессией PD-L1 IC2/3. При медиане периода наблюдения 5,8 года медиана общей выживаемости (ОВ) в общей популяции составила 16,2 месяца. В группе с высокой PD-L1-экспрессией пятилетняя выживаемость составила 27%. Нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, наблюдались у 66% (3–4-й степени тяжести – у 16%) больных [10, 12].

Терапия атезолизумабом при резистентных опухолях изучалась во второй когорте исследования IMvigor 210, включившей 315 больных с распространенным уротелиальным раком, ранее получавших препараты платины. Первичной целью исследования являлась оценка ЧОО, которая составила 16% у всех больных и достигла 27% при PD-L1 IC2/3 [13–15].

IMvigor 211 – рандомизированное исследование III фазы, сравнивавшее эффективность и безопасность атезолизумаба и химиотерапии (винфлурина, паклитаксела или доцетаксела) у пациентов с диссеминированным уротелиальным раком в течение или после как минимум одного цитотоксического режима терапии, основанного на препаратах платины. Исследование было отрицательным: достоверных различий ОВ среди всей популяции пациентов, получавших атезолизумаб или химиотерапию, не выявлено (медиана – 8,6 vs. 8,0 месяца соответственно, HR 0,85; 95% CI: 0,73–0,99) [16].

В исследовании IIIb фазы SAUL эффективность и безопасность атезолизумаба изучались у 1004 пациентов с резистентным местнораспространенным или метастатическим уротелиальным или неуротелиальным раком мочевыводящих путей, включая больных, не соответствующих рутинным критериям включения в клинические исследования,

в том числе пациентов, получавших химиотерапию, основанную не на препаратах платины. Медиана ОВ составила 8,7 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования – 2,2 месяца, ЧОО – 13. НЯ \geq 3-й степени, связанные с лечением, зарегистрированы у 13% пациентов, что привело к прекращению лечения из-за токсичности в 6% случаев [17].

Ниже представлен клинический случай использования иммунотерапии атезолизумабом в лечении мышечно-инвазивного рецидива РМП у пожилого пациента на фоне выраженной коморбидной патологии, снижения почечной функции и в условиях отказа пациента от хирургического лечения.

Пациент 3., 82 года, обратился в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в марте 2018 г. с жалобами на примесь крови со сгустками в моче, учащение мочеиспускания с января 2018 г. В лабораторных анализах показатели в пределах референтных значений. Пациенту выполнена цистоскопия: при осмотре по левой стенке визуализируется грубо-ворсинчатая опухоль до 1,5 см по типу «цветной капусты» на узком основании. 28.03.2018 пациенту выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Патогистологическое заключение от марта 2018 г.: опухоль имеет строение переходного-клеточного рака, Grade 2 с инвазией в слизистый слой. Учитывая результаты инструментальных методов обследования и гистологическое заключение, выставлен диагноз «рак мочевого пузыря I стадии (pT1N0M0G2)».

После проведения оперативного лечения проведена внутрипузырная химиотерапия раствором митомицина 40 мг, курс – один раз в неделю в семем введений.

Пациент был направлен на динамическое наблюдение. За период с августа 2018 г. по ноябрь 2020 г. по данным инструментальных методов обследования признаков рецидива и генерализации опухолевого процесса выявлено не было.

В декабре 2020 г. у пациента диагностирован рецидив опухоли мочевого пузыря. В декабре 2020 г. проведена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Патогистологическое заключение от декабря 2020 г.: переходного-клеточный рак, Grade 1, продолжено диспансерное наблюдение.

В августе 2021 г. у пациента при диспансерном наблюдении по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза выявлен рецидив заболевания в мочевом пузыре. Заключение: МРТ-признаки объемных образований в мочевом пузыре по передней и нижней стенке от 5–7 до 23–24 мм (рис. 5).

В октябре 2021 г. выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Патогистологическое заключение от октября 2021 г.: переходного-клеточный рак, Grade 1 с инвазией в подслизистый слой. Учитывая мультицентричный характер рецидива, пациенту проведена в ноябре 2021 г. повторная трансуретральная резекция мочевого пузыря. Па-

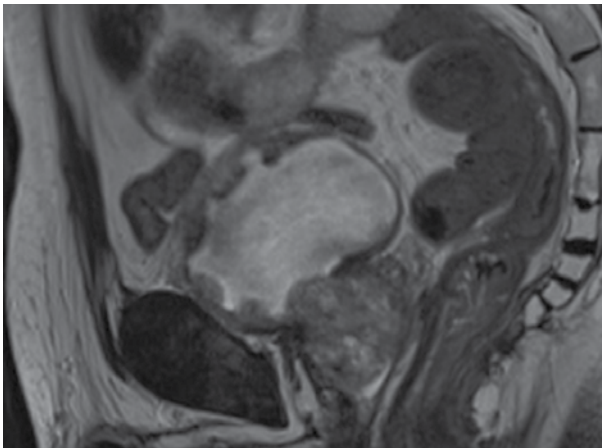


Рис. 5. МРТ-картина мультицентричного рецидива рака мочевого пузыря от августа 2021 г.

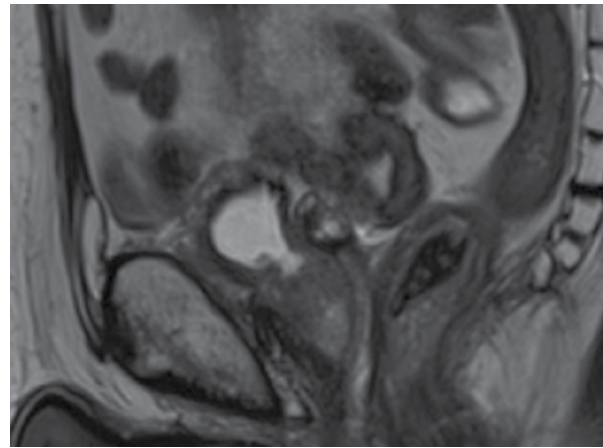


Рис. 6. МРТ малого таза на фоне терапии атезолизумабом

тогистологическое заключение от ноября 2021 г.: в препаратах обнаружены фрагменты мышечной ткани с диффузной лейкоцитарной инфильтрацией, кальцинатами, участками фиброза и кровоизлияниями. В одном куске на ограниченном участке наблюдаются псевдопапиллярные комплексы опухолевых клеток без видимой инвазии. В послеоперационном периоде, учитывая рецидивирующее течение РМП и резистентность к внутривезикулярной химиотерапии, пациенту проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на патологический очаг, паравезикальную клетчатку после МСКТ-разметки, 3D-планирования с использованием системы позиционирования EhasTrak и MLC. До = 2 Гр, Д_{общ.} = 60 Гр. В процессе лечения проведена антибактериальная инфузионная терапия, обезболивающая терапия с положительной динамикой.

Пациент направлен на динамическое наблюдение. За период с февраля 2022 г. по январь 2023 г. по данным инструментальных методов обследования признаков рецидива и генерализации опухолевого процесса выявлено не было.

В январе 2023 г. у пациента при диспансерном наблюдении по данным МРТ малого таза выявлен рецидив заболевания в мочевом пузыре. Заключение: по результатам МРТ – признаки рецидива РМП со стенозом устья правого мочеточника (инфильтративного роста), увеличенных лимфоузлов на уровне исследования не выявлено.

В феврале 2023 г. выполнена трансуретральная биопсия стенки мочевого пузыря. Патогистологическое заключение от февраля 2023 г.: морфологическая картина уротелиальной карциномы, Grade 2, инфильтративный тип роста с инвазией в мышечный слой.

Пациент дообследован, выполнена компьютерная томография грудной и брюшной полости, малого таза с контрастированием внутривенно от марта 2023 г. Заключение: состояние после оперативного лечения по поводу РМП. Рецидив с инвазией

в мышечный слой, увеличение размеров в сравнении с 01.09.2022. Узелковое уплотнение в нижней доле правого легкого, размеры без динамики от 01.09.2022.

Учитывая мышечно-инвазивный рецидив РМП, пациенту предложена радикальная цистэктомия. Пациент от оперативного лечения отказался.

Для продолжения лечения рассмотрены возможности лекарственной терапии. При дополнительном обследовании у пациента выявлена почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI): 46 мл/мин/1,73 м²), анемия G1 (гемоглобин 119 г/л). Из сопутствующих заболеваний у пациента отмечались: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения II ФК, стентирование коронарной артерии от 2017 г., хроническая сердечная недостаточность 2А (II ФК по NYHA), гипертоническая болезнь III стадии, риск 3.

Учитывая противопоказания к химиотерапии, была определена PD-L-экспрессия SP142 – отрицательно, SP263 – отрицательно. Учитывая клинические рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР), пациенту назначена иммунотерапия препаратом атезолизумаб 1200 мг каждые три недели с оценкой динамики.

С марта 2023 г. по настоящее время пациент получил 21 цикл терапии атезолизумабом 1200 мг один раз в три недели. Терапию переносит удовлетворительно, НЯ не отмечено.

При контрольном обследовании каждые три месяца данных за прогрессирование заболевания нет. Оценка целевого очага по данным МРТ малого таза с в/в контрастированием от мая 2024 г.: состояние после комбинированного лечения мочевого пузыря, МРТ-данных за продолженный рост/рецидив не выявлено (рис. 6).

Таким образом, использование современной иммунотерапии позволяет увеличить продолжительность и качество жизни пациентов, а также добиться накопления контингента больных РМП. ☺



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. и др. Злокачественные новообразования в России в 2022 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2023.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019.
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 «НМИРЦ» 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 «НМИРЦ» 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 «НМИРЦ» Минздрава России, 2022.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2023.
9. Galsky M.D., Hahn N. M., Rosenberg J.E., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *Review J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (17): 2432–2438.
10. Balar A.V. Galsky M.D., Rosenberg J.E., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2017; 389 (10064): 67–76.
11. Атезолизумаб. Инструкция к лекарственному препарату. ЛП-004652-030620. Изм. № 1 к ЛП-004652-030620.
12. Rosenberg J.E., Galsky M.D., Balar A.V., et al. Atezolizumab monotherapy in cisplatin-ineligible patients with previously untreated metastatic urothelial carcinoma: 5-year response and survival analysis from the phase II IMvigor210 study (cohort 1). *Annals of Oncology.* 2021; 32 (5): 678–724.
13. Balar A.V., Dreicer R., Loriot Y., et al. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): Long-term efficacy from phase 2 study IMvigor 210. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (15).
14. Hoffman-Censits J.H., Grivas P., Van Der Heijden M.S., et al. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (2).
15. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 387 (10031): 1909–1920.
16. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10122): 748–757.
17. Sternberg C.N., Loriot Y., James N., et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur. Urol.* 2019; 76: 73–81.

The Influence of Modern Antitumor Drug Therapy on Oncoepidemiological Indicators for Bladder Cancer in the Krasnoyarsk Region

R.A. Zukov, PhD^{1,2}, I.P. Safontsev, PhD^{1,2}, T.E. Zabrodsкая¹, Yu.V. Anzhiganova¹

¹ A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

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

Contact person: Ruslan A. Zukov, priem@onkolog24.ru

The incidence of bladder cancer is growing every year and occupies a leading position in the overall structure of cancer incidence. The introduction of programs for the early detection of malignant neoplasms and the use of modern treatment methods affect the prognosis of the disease and oncological epidemiological indicators in general. The article presents data characterizing the state of oncological care for bladder cancer in the Krasnoyarsk Territory, as well as personal experience of the authors in the treatment of this disease.

Keywords: bladder cancer, Krasnoyarsk region epidemiology, antitumor drug therapy, immunotherapy



XXV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

Сентябрь 2024 года

В РАМКАХ ФОРУМА

- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»
- XVI Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья»
- V Юбилейный национальный конгресс с международным участием «ЛАБРИН'24»
- Конференция «Лига акушеров России»



XXVI Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии
Охрана здоровья матери и ребенка – 2024

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



Подробнее на сайтах
mother-child.ru
и mediexpo.ru

 МЕДИ Экспо





¹ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва

² Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Стратегия лечения новорожденных и детей первого года жизни, больных злокачественными опухолями, в московском многопрофильном медицинском центре

Т.А. Шароев, д.м.н.^{1,2,3}, У.Г. Адуева¹, А.И. Крапивкин, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Тимур Ахмедович Шароев, timuronco@mail.ru

Для цитирования: Шароев Т.А., Адуева У.Г., Крапивкин А.И. Стратегия лечения новорожденных и детей первого года жизни, больных злокачественными опухолями, в московском многопрофильном медицинском центре. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (22): 26–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-22-26-29

Опухоли новорожденных и детей первого года жизни представляют собой редкую патологию детского возраста. Обследование и лечение пациентов первого года жизни имеют особенности, обусловленные возрастом пациента, анатомией, физиологией и патофизиологией организма больного, структурой опухолей у детей данной возрастной группы.

На основании собственного клинического материала (198 больных) авторы представляют стратегию организации работы с детьми первого года жизни, больными злокачественными солидными опухолями. Все дети получали диагностическую и лечебную помощь в условиях одного лечебного учреждения – ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» в период с 2011 по 2022 г. Публикаций, основанных на таком большом клиническом материале, собранном в одном медицинском центре, в литературных источниках Российской Федерации ранее не было.

Ключевые слова: детская онкология, опухоли новорожденных и младенцев, организация противоопухолевой работы

Введение

Опухоли новорожденных и детей первого года жизни представляют собой редкую патологию в педиатрии. Обследование и лечение пациентов первого года жизни имеют особенности, обусловленные возрастом ребенка, анатомией, физиологией и патофизиологией организма больного, структурой опухолей у детей данной возрастной группы, реакцией на проводимую противоопухолевую терапию.

Структура злокачественных опухолей у детей старше одного года жизни представлена на рис. 1. Как видно на рис. 1, практически половину всех опухолей у детей составляют гемобластозы – лейкозы, лимфомы. Сюда же следует добавить гистиоцитоз Х. Среди солидных опухолей доминируют новообразования головного мозга – 16%. Заболеваемость злокачественными опухолями в Москве у новорожденных и детей первого года жизни по данным Московского городского кан-



цер-регистра представлена на рис. 2 [1]. Среди злокачественных опухолей у детей данной возрастной группы преобладают нейробластома (44,1%), опухоли центральной нервной системы (ЦНС) (11,8%) и герминоклеточные опухоли (9,2%). На долю острого лимфобластного лейкоза приходится всего 3,6%, тогда как у детей старше одного года лейкозы занимают первое место.

Таким образом, у новорожденных и детей первого года жизни чаще регистрируются злокачественные солидные опухоли (нейробластома, опухоли ЦНС, герминоклеточные опухоли, новообразования почек и саркомы мягких тканей).

Для оказания помощи пациентам возраста первого года жизни следует помнить о том, что помимо злокачественного новообразования, возникшего еще внутриутробно, у родившегося ребенка может быть ряд сопутствующих заболеваний, среди которых следует отметить недоношенность, внутрижелудочковые кровоизлияния, пороки развития, генетические синдромы.

Вот почему так важен мультидисциплинарный подход в обследовании и лечении новорожденных и младенцев по поводу злокачественных новообразований. Этим требованиям отвечает многопрофильный детский центр или больница, где помимо детских онкологов и онкологов-хирургов работают врачи – неонатологи, анестезиологи-реаниматологи, нейрохирурги, неврологи, челюстно-лицевые и пластические хирурги, ортопеды, клинические и лабораторные генетики и другие специалисты.

Условия, созданные в отделении новорожденных и недоношенных детей и в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для новорожденных, бесспорно, помогают детскому онкологу повысить эффективность лечения онкологического заболевания. В ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» младенца, у которого подозревается или уже ранее диагностирована злокачественная опухоль, госпитализируют в отделение новорожденных и недоношенных детей. Если есть необходимость, пациента госпитализируют на первом этапе в ОРИТ для новорожденных, где проводится оценка состояния больного и решается вопрос о возможности его нахождения в отделении.

Лечащим врачом ребенка является врач-неонатолог, играющий роль «первой скрипки» в осуществлении курации пациента. Особая роль неонатолога заключается в выполнении следующих задач:

- организация базового ухода за новорожденными и детьми грудного возраста;
- организация питания;
- общая оценка состояния ребенка по органам с учетом пограничных состояний неонатального периода и морфофункциональных особенностей;

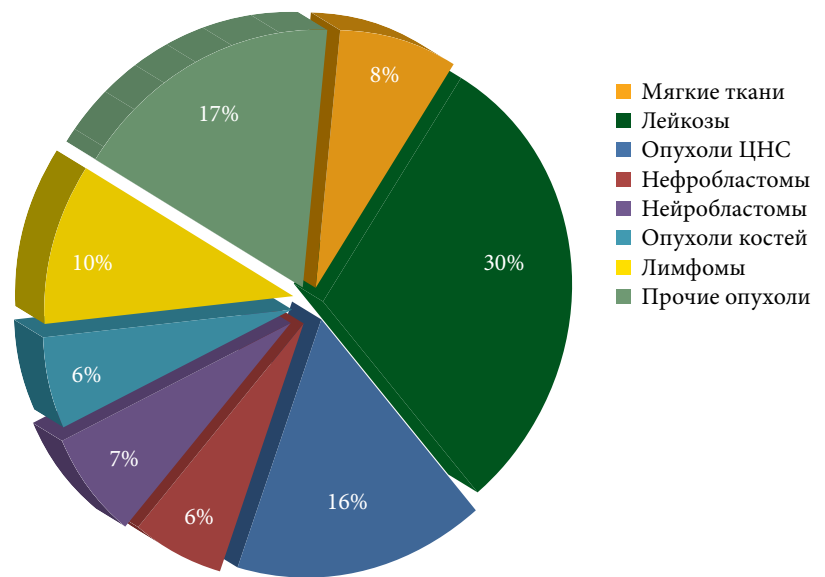


Рис. 1. Структура злокачественных опухолей у детей старше одного года

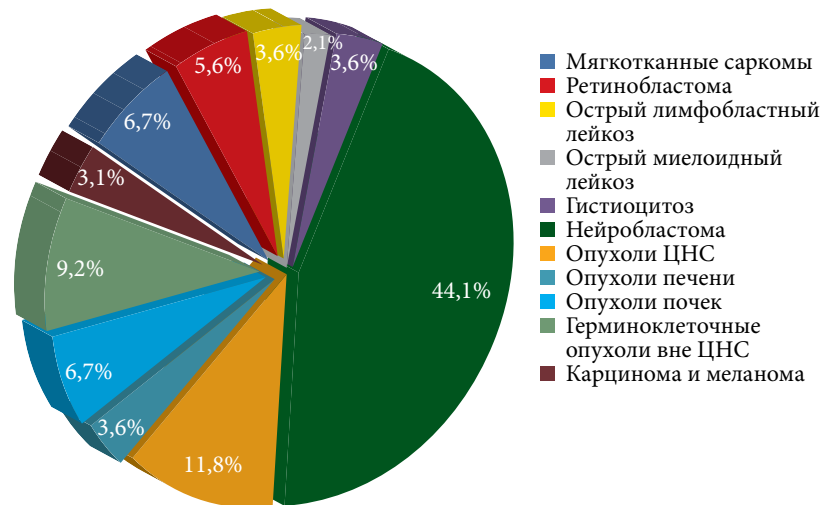


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями среди детей до одного года в Москве в 2015–2019 гг. (данные Московского канцер-регистра)

- контроль физического и психомоторного развития;
- консультирование родителей (уход, питание и др.);
- профилактика заболеваний неонатального и грудного периодов (локальные инфекции, системные инфекции, анемия, рахит и др.);
- лечение сопутствующих заболеваний.

План обследования определяется совместно с детским онкологом. При необходимости к ведению ребенка присоединяются врачи других профилей. Проведение консилиумов всех необходимых специалистов в определении диаг-



Рис. 3. Транспортировка ребенка в операционную осуществляется в транспортировочном кувезе или специальной каталке, оснащенной подогревом

ностического и лечебного алгоритмов является обязательным.

После установления окончательного диагноза онкологического заболевания на консилиуме врачей совместно с заведующими отделениями определяется лечебная тактика, зависящая от вида и морфологии опухоли, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей новообразования, распространенности опухолевого процесса (стадии болезни).



Рис. 4. Операционный стол для новорожденного – открытое рабочее место анестезиолога-реаниматолога

Детям первого года жизни проводятся хирургическое лечение, химиотерапия или комбинация этих двух методов – комбинированное лечение. Одновременно с химиотерапией пациенту назначается необходимая сопроводительная терапия (введение растворов, витаминов, белковых препаратов и проч.). При наличии показаний больному может быть назначено парентеральное питание. В ответ на проводимую химиотерапию у больных могут развиваться реакции и осложнения, требующие назначения корректирующего, заместительного, дезинтоксикационного и симптоматического лечения.

Новорожденным и детям первых месяцев жизни, имеющим малый вес, химиотерапия проводится в ОРИТ, так как у больных данной возрастной категории осложнения могут развиваться стремительно и потребовать вмешательства анестезиолога-реаниматолога. В этих ситуациях неоказание быстрой и адекватной помощи может стать фатальным для ребенка.

Хирургический этап в лечении солидных опухолей детей имеет важное значение, требует большого мастерства от детского онколога-хирурга и всей операционной бригады.

Особенности хирургии новорожденных были сформулированы Ю.Ф. Исаковым (1983 г.). Они хорошо известны всем детским хирургам и включают такие принципиальные положения, как строгий эпидемиологический режим, транспортировка новорожденных в специальных кувезах, бережное обращение с тканями ребенка во время операции, наличие специального инструментария. Чрезвычайно важны тщательная подготовка больного к оперативному вмешательству и интенсивная терапия в послеоперационном периоде [1].

К этим положениям следует добавить малые массу тела и объем циркулирующей крови пациента. На рис. 3 показаны транспортировочные средства, которые применяются в нашем центре для доставки младенцев в операционную.



Эти особенности лечения маленьких детей требуют использования инновационных технологий в хирургии опухолей у новорожденных и детей первого года жизни.

В операционной онкологического отделения в качестве операционного стола мы нередко используем открытое рабочее место анестезиолога-реаниматолога (рис. 4).

В процессе оперативного вмешательства при удалении опухолей, размер которых может быть очень большим, используются инновационные методы: водоструйная и плазменная хирургия, термоабляция. Их применение позволяет минимизировать кровопотерю у ребенка, снизить частоту осложнений, повысить качество хирургического вмешательства.

На рис. 5 представлены инновационные аппараты для онкохирургии, применяемые в ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы».

Таким образом, лечение новорожденных и детей первого года жизни, больных злокачественными опухолями, является сложной проблемой, которая требует высокоподготовленной команды детских онкологов, работающих совместно с врачами отделений многопрофильного детского учреждения. Для повышения качества лечебной помощи необходимо использование разнообразных инновационных аппаратов и приборов, которые применяются в терапии и онкохирургии. Особая



Рис. 5. Оснащение онкологической операционной инновационными аппаратами для детской онкохирургии

роль отводится подготовке среднего медицинского персонала.

Все это позволит повысить качество оказания лечебной помощи маленьким пациентам, страдающим тяжелым недугом – злокачественными новообразованиями, и вылечить ребенка. ☺

Литература

1. Тиганова О.А., Рогачева Е.Р., Лаврухина Д.Б. Московский городской канцер-регистр.
2. Исаков Ю.Ф. Детская хирургия. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1983.

Strategy for the Treatment of Newborns and Children in the First Year of Life with Malignant Tumors in the Moscow Multidisciplinary Medical Center

T.A. Sharoev, PhD^{1,2,3}, U.G. Adueva¹, A.I. Krapivkin, PhD¹

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children

² M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Timur A. Sharoev, timuronco@mail.ru

Tumors of newborns and children of the first year of life are a rare pathology of childhood. Examination and treatment of patients in the first year of life have features due to the age of the patient, anatomy, physiology and pathophysiology of the patient's body, the structure of tumors in children of this age group.

Based on their own clinical material (198 patients), the authors present a strategy for organizing work with children in the first year of life with malignant solid tumors. All children received diagnostic and therapeutic care in the conditions of one medical institution – V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children in the period from 2011 to May 2022.

There were no publications based on such a large clinical material collected in one medical center in the literature of the Russian Federation.

Keywords: pediatric oncology, neonatal and newborn tumors, organization of antitumor work



Эпидемиологические аспекты первично-множественного рака молочной железы

С.А. Бехтерева, к.м.н., Д.М. Ростовцев, д.м.н., Т.Ю. Ведом, Т.С. Новикова

Адрес для переписки: Светлана Александровна Бехтерева, bekhterevasvetlana@gmail.com

Для цитирования: Бехтерева С.А., Ростовцев Д.М., Ведом Т.Ю., Новикова Т.С. Эпидемиологические аспекты первично-множественного рака молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (22): 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-22-30-36

Наряду с ростом заболеваемости раком молочной железы как в Российской Федерации, так и в Челябинской области растет число первично-множественных опухолей (ПМО) этой локализации. Анализ, проведенный на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» за период с 1999 по 2013 г., показал, что ПМО молочной железы выявлены у 463 больных, их частота составила 9,95%. Преобладали метакронные опухоли (63%), средний возраст больных с первой опухолью составил $47,6 \pm 1,0$ года, со второй – $54,5 \pm 1,0$ года. Анализ сочетаний опухолей различных локализаций показал, что преобладал билатеральный рак молочной железы, а также сочетания гормонозависимых опухолей, что обуславливает их меньшую автономность и лучший прогноз. Показатели пятилетней выживаемости в группе ПМО молочной железы оказались на 4,7% выше, чем в группе солитарных опухолей, а в группе ПМО молочной железы сотягощенным семейным анамнезом – на 6,9%. Число опухолей, развившихся с интервалом более шести месяцев, не влияет на прогноз заболевания у пациента при условии раннего выявления, радикального лечения и тщательного диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: *первично-множественные опухоли, солитарный рак, метакронные опухоли, пятилетняя выживаемость, отягощенный семейный анамнез*

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 г. рак молочной железы (РМЖ) по распространенности вышел на первое место, обогнав рак легкого. 12% всех раков, по данным ВОЗ, приходится на РМЖ. Ожидается, что к 2040 г. в мире ежегодно будут выявлять около 30 млн новых случаев в год, тогда как в 2020 г. выявлено 19,3 млн случаев.

В Российской Федерации (РФ) в 2022 г. РМЖ стойко занимает первое место среди женского населения и составляет 22,4% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди женщин. Средний возраст больных – 61,7 года. Стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ в РФ в 2022 г. составил 54,04 на 100 тыс. женского населения. В Челябинской области РМЖ в 2022 г. также занимает первое ранговое место в структуре заболеваемости женского населения, удельный вес его – 21,3%. Средний возраст больных РМЖ в Челябинской области – 60,2 года.

Стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ в Челябинской области в 2022 г. – 60,43 на 100 тыс. женского населения. В России в 2022 г. впервые выявлено 68 165 случаев первично-множественных опухолей (ПМО) (52 740 в 2021 г.), заболеваемость составила 46,5 на 100 тыс. населения, 10,9% всех впервые выявленных ЗНО. Синхронные ПМО в РФ в 2022 г. занимают 26,5% [1, 2].

Динамика показателей ПМО в Челябинской области представлена в табл. 1.

Что касается определения ПМО, за основу был взят постулат Н.Н. Петрова (1947 г.): критерии ПМО – опухоли располагаются отдельно друг от друга и не являются метастазами друг друга. При анализе ПМО мы пользовались рекомендациями Международного агентства по изучению рака (МАИР) от 1994 г. – признание существования двух или более ЗНО не зависит от времени их выявления. Новообразования считаются возникшими синхронно в случае, если диагноз второго



Таблица 1. Динамика ПМО в Челябинской области в 2011–2022 гг.

Показатель	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Число ПМ ЗНО, выявленных в отчетном году; доля от числа впервые выявленных, %	932 6,5	1018 7,2	1125 7,7	1232 7,9	1244 8,3	1326 8,6	1526 9,2	1730 10,3	1861 10,4	1665 10,8	1748 10,9	2022 11,5
Число больных с ПМ ЗНО; доля от числа больных, состоящих на учете на конец отчетного года, %	3437 4,3	3986 4,9	3926 4,7	4369 5,0	4640 5,3	4776 5,4	5591 6,4	6128 7,1	6621 7,5	6971 7,7	7251 7,9	7833 8,2

злокачественного новообразования был установлен менее чем через шесть месяцев после выявления первой опухоли. Опухоли, диагностированные с временным интервалом более шести месяцев, рассматриваются как метастазы [3, 4].

Среди причин роста ПМО молочной железы отмечают следующие: ежегодный рост заболеваемости РМЖ, увеличение средней продолжительности жизни женщин (75 лет – по данным Росстата в 2021 г.), накопление наследственной отягощенности в популяции, рост «болезней цивилизации» – ожирения, гиперлипидемии, сахарного диабета, ановуляции, бесплодия. Среди других факторов – улучшение ранней диагностики, скрининг, раннее выявление РМЖ, как следствие раннего выявления улучшения показателей выживаемости, возможность дожития до второй, третьей и последующих опухолей [3, 5].

Из факторов риска РМЖ наиболее значимыми являются возраст, семейная история РМЖ в молодом возрасте, генетические мутации *BRCA1* и *BRCA2*, лучевая терапия грудной клетки в анамнезе, длительная менопаузальная гормонотерапия, доброкачественные пролиферативные заболевания молочной железы [3, 5, 6].

Что касается возраста больных полинеоплазиями, единого мнения по данному вопросу не существует [3, 4]. Исследований, посвященных выживаемости больных ПМО молочной железы, в мировой литературе описано недостаточно [6–14]. Интересным представляется исследование, проведенное IARC и SEER по показателю пятилетней выживаемости больных РМЖ с 1972 по 1997 г. (рис. 1) [15]. При этом пятилетняя выживаемость ПМО молочной железы по данным американских исследователей выше, чем по данным МАИР.

ПМО в официальных статистических формах не разбиты по нозологическим группам, что делает проблему актуальной, требующей дальнейшего изучения.

Цель исследования – провести ретроспективный анализ больных ПМО молочной железы по данным Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦОиЯМ) с 1999 по 2013 г. Провести анализ сочетаний, интервалов возникновения различных опухолей, среднего возраста больных с первой и последующей опухолями, показателей выживаемости больных первично-множественным РМЖ, в том числе больных с отягощенным семейным анамнезом.

Материал и методы

Методом сплошной выборки проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с РМЖ, лечившихся в ЧОКЦОиЯМ на протяжении 15 лет

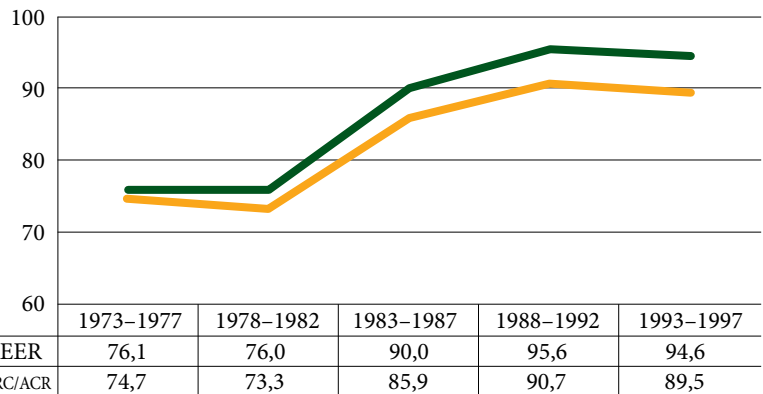


Рис. 1. Динамика заболеваемости ПМО молочной железы в регистрах, работающих на правилах регистрации рака SEER и IARC/ACR, в сравнении за период 1973–1997 гг. (стандартизованные показатели на 100 тыс. населения)

(1999–2013 гг.). Определены сочетания опухолей, интервалы их возникновения, средний возраст больных с первой, второй и последующими ПМО молочной железы, проведен анализ стадийной структуры опухолей молочной железы, собран семейный анамнез. На базе ЧОКЦОиЯМ ведение популяционного ракового регистра (ППР) осуществляется с 2007 г. Показатели выживаемости онкологических больных Челябинской области рассчитывались автоматизированно при помощи компьютерной программы «Расчет показателей выживаемости» (приложение к ППП), разработанной ООО «Новелл-СПб» (свидетельство о государственной регистрации № 2009610723 от 30.01.2009) под методическим консультированием профессора В.М. Мерабишвили. Дата установления диагноза являлась точкой отсчета на популяционном уровне. Необходимыми данными для расчета показателей выживаемости явились пол, состояние на конец года (жив, умер от ЗНО, умер от других заболеваний, в результате осложнений, связанных с лечением, выехал, диагноз не подтвердился), дата последнего контакта, причина смерти, дата смерти, код диагноза, морфологический тип опухоли, стадия, дата выезда или снятия с учета. Для определения выживаемости в группе больных первично-множественными ЗНО репродуктивной системы проводилась выборка по начальному и конечному годам установления диагноза, периоду наблюдения, нозологии (топографическому коду диагноза), гистологическому типу опухоли, стадиям, полу, возрасту и возрастной группе. Пациенты считались



Таблица 2. Дизайн исследования ПМО молочной железы по данным ЧОКЦОиЯМ (1999–2013 гг.)

МКБ	ПМО		Метахронные		Синхронные		Тройной локализации		Четыре локализации	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
C50	463	57,4	293	63,2	128	27,64	37	7,9	5	1,07

ЗНО молочной железы (C50), n = 293

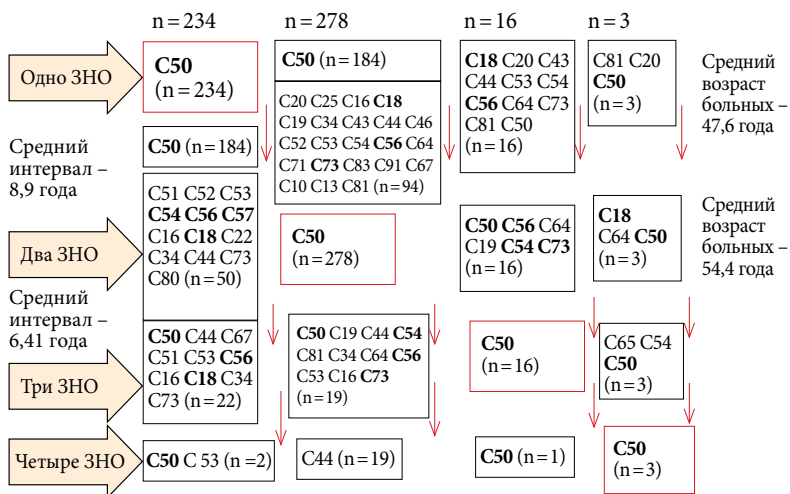


Рис. 2. Сочетания ПМО молочной железы при метахронном развитии

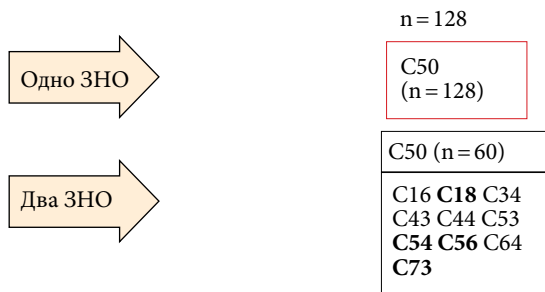


Рис. 3. Сочетания ПМО молочной железы при синхронном развитии

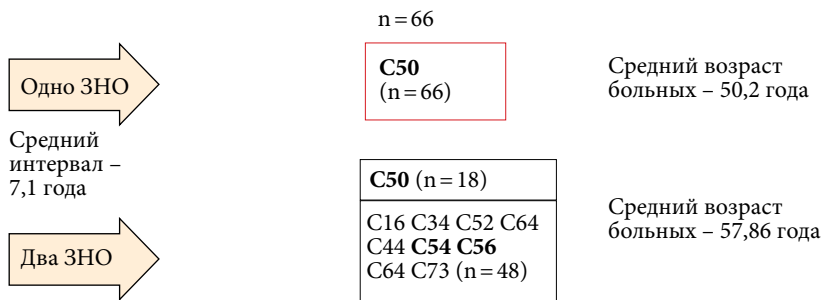


Рис. 4. Сочетания ПМО молочной железы у больных с отягощенным наследственным анамнезом

выбывшими из исследования в следующих случаях: отсутствовала дата последнего контакта; неизвестно состояние на конец года; больной выехал; диагноз не подтвердился. Определялись показатели скоррек-

тированной выживаемости, то есть выживаемости больных, умерших от ЗНО, с исключением умерших от других заболеваний, для расчета которых использовался актуриальный метод. Также производился расчет наблюдаемой выживаемости, которая отражает отношение числа больных, переживших контрольный срок, к числу больных, взятых под наблюдение. С помощью программного обеспечения произведен расчет показателей выживаемости как в группе солитарного РМЖ, так и в группе ПМО молочной железы, в том числе с отягощенным семейным анамнезом.

Результаты

За рассматриваемый период в ЧОКЦОиЯМ получили лечение 4652 больных РМЖ. ПМО выявлены у 463 (9,95%) пациенток. Дизайн исследования представлен в табл. 2. Преобладали метахронные опухоли – у 293 (63,2%), синхронные выявлены у 128 (27,64%). У 37 больных выявлено по три опухоли, у пяти женщин – по четыре.

Сочетания ПМО молочной железы при метахронном развитии представлены на рис. 2. Рак молочной железы чаще был второй опухолью у 278 больных, первой – у 234. У 16 больных РМЖ был третьей опухолью, у трех – четвертой. Преобладал билатеральный РМЖ – у 184 больных. Из других сочетаний – с раком тела матки, щитовидной железы, яичника и правой половины толстой кишки, образуя «гормонозависимый синдром». Из других сочетаний – чаще с ЗНО кожи, реже – с раком легких и шейки матки.

Обращает на себя внимание ранний возраст выявления первой опухоли – 47,6 года, что намного раньше, чем в популяции солитарного РМЖ (61 год – по данным РФ в 2020 г.). Возраст второй опухоли – 54,4 года, что также раньше, чем в популяции солитарного рака у женщин. Средний интервал между возникновением первой и второй опухоли составил 8,9 года, второй и третьей – 6,41 года. Синхронные раки диагностированы у 128 больных. Сочетания ПМО молочной железы при синхронном развитии представлены на рис. 3. Билатеральный рак выявлен у 60 больных. Из других сочетаний также чаще встречались гормонозависимые локализации: рак тела матки, яичников, щитовидной железы, правой половины ободочной кишки.

Семейный анамнез был отягощен у 66 (14,25%) больных данной группы. Сочетания ПМО молочной железы у больных с отягощенным семейным анамнезом представлены на рис. 4. Билатеральный рак выявлен у 18 больных, из других сочетаний также обращает на себя внимание сочетание с гормонозависимыми опухолями других локализаций. Средний возраст больных с отягощенным семейным анамнезом с первой опухолью составил 50,2 года, со второй – 57,86 года, что раньше, чем в группе солитарных опухолей молочной железы.

Распределение по стадиям в группе ПМО молочной железы было следующим: I стадия – 29%, II – 54%, III – 15%, IV – 2%. Таким образом, преобладали ранние стадии заболевания (83%). Что касается распределения по стадиям солитарного РМЖ в Челябинской обла-



Таблица 3. Наследование при ПМО молочной железы

Родственник	Тетя	Сестра	Дядя	Брат	Отец	Дед	Мать	Бабушка
Заболевания	5 (1 C50, 2 C16, 2 C56)	10 (7 C50, 1 C54, 1 C56, 1 C73)	3 (2 C22, 1 C16)	1 (1 C20)	14 (5 C34, 5 C16, 2 C20, 1 C15, 1 C67)	2 (1 C16, 1 C67)	14 (3 C50, 3 C54, 1 C15, 1 C16, 1 C25, 3 C18, 1 C19, 1 C16)	7 (3 C50, 2 C54, 1 C16, 1 C20)

Таблица 4. Наследование при ПМО молочной железы

Линия наследования	Частота наследования, %
Материнская	44,82
Отцовская	21,13
Обе стороны	31,04

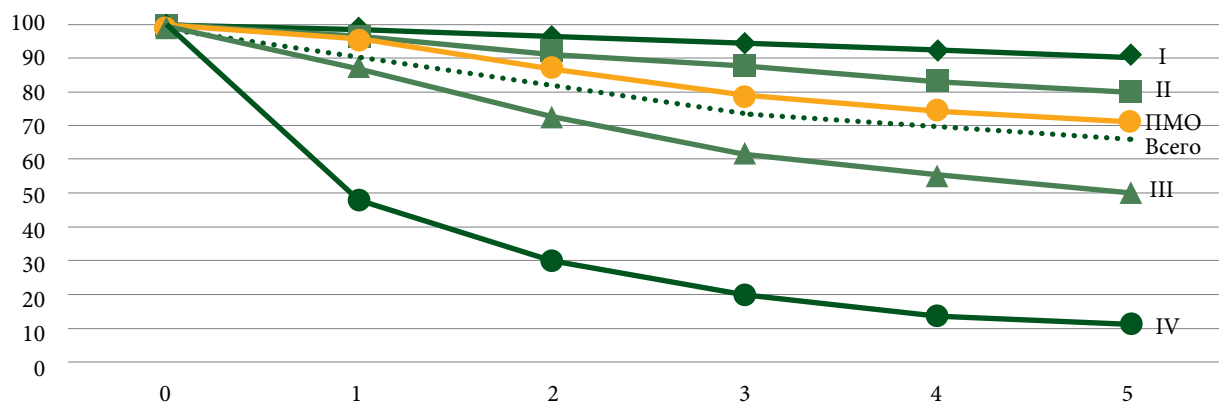
Наследование у больных ПМО молочной железы в большинстве наблюдений шло по материнской линии (табл. 3). Чаще встречалась вертикальная передача заболевания (у 14 больных). В 31% случаев наследование шло с обеих сторон (по материнской и отцовской линиям) (табл. 4).

Анализ скорректированной одно-, трех- и пятилетней выживаемости у больных ПМО молочной железы в сравнении с больными солитарным РМЖ представлен на рис. 5. Выживаемость по всем периодам в группе ПМО молочной железы оказалась выше, чем в группе больных солитарным раком. Данные статистически достоверны только по показателю однолетней выживаемости.

Отдельно проведен анализ выживаемости больных ПМО молочной железы при метасинхронном и синхронном развитии в зависимости от стадии (рис. 6, 7). Одно-, трех- и пятилетняя выживаемость у больных с метасинхронными опухолями оказалась выше, чем в группе больных солитарным РМЖ. При синхронном развитии выживаемость была выше только при наблюдении в течение года, показатели трех- и пятилетней выживаемости оказались хуже, чем при солитарном РМЖ.

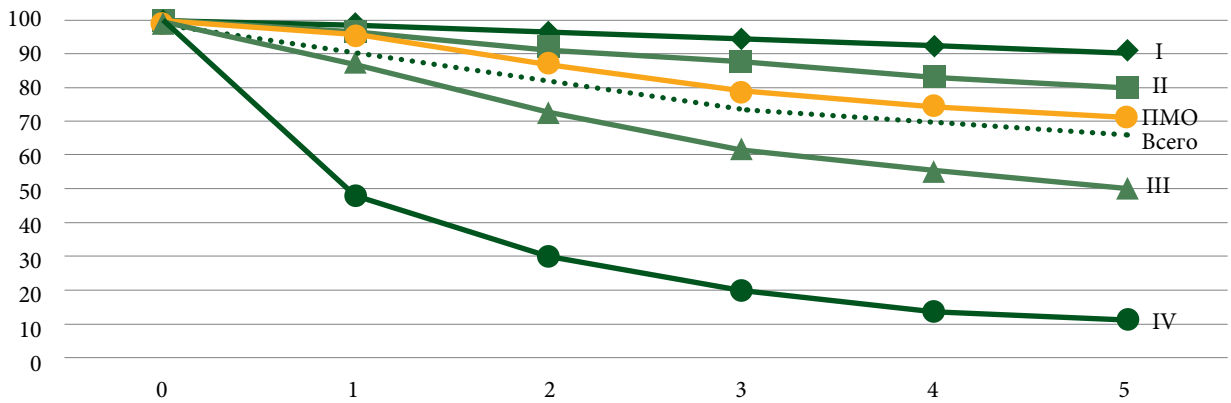
сти, ранние стадии (I и II) составляют 67,2%. Анализ распределения по стадиям больных ПМО молочной железы с отягощенным семейным анамнезом показал, что также преобладали ранние стадии заболевания: I стадия – 28,57%, II – 55,1%, III – 14,28%, IV – 2%. Выявление ПМО молочной железы на ранних стадиях способствовало улучшению результатов лечения первой или второй опухоли, доживанию больных до последующих опухолей.

Анализ гистологического строения ПМО молочной железы показал, что чаще встречался инфильтративный протоковый рак (222 случая), реже – дольковый (129 случаев). Также встречались смешанные гистологические формы рака: криброзный, муцинозный, медулярный, рак Педжета и пр.



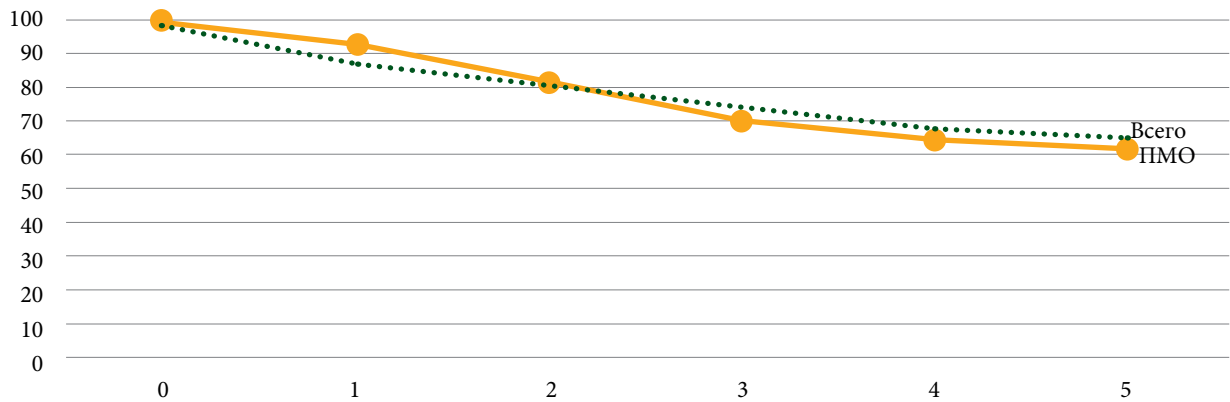
Скорректированная кумулятивная выживаемость	Стадия РМЖ					ПМО	p
	I	II	III	IV	Всего	Всего	
Однолетняя	98,7	96,5	87,38	48,0	89,2	96,1	0,0000001
Трехлетняя	94,6	87,2	62,0	19,7	74,4	78,5	0,079
Пятилетняя	90,8	79,5	50,2	11,3	66,1	70,8	0,063

Рис. 5. Скорректированная кумулятивная выживаемость женского населения Челябинской области с ЗНО молочной железы (C50) в 2003–2012 гг., %



Скорректированная кумулятивная выживаемость	Стадия ПМО МЖ/стадия РМЖ					МЖ
	I	II	III	IV	Всего	Всего
Однолетняя	97,5/98,7	99,2/96,5	92,8/87,38	72,7/48,0	95,1	89,2
Трехлетняя	91,3/94,6	86,8/87,2	65,9/62,0	45,5/19,7	79,9	74,4
Пятилетняя	85,0/90,8	81,0/79,5	53,3/50,2	27,3/11,3	71,3	66,1

Рис. 6. Скорректированная кумулятивная выживаемость женского населения Челябинской области с ЗНО МЖ (С50) в 2003–2012 гг. в сравнении с метахронным ПМО МЖ, %

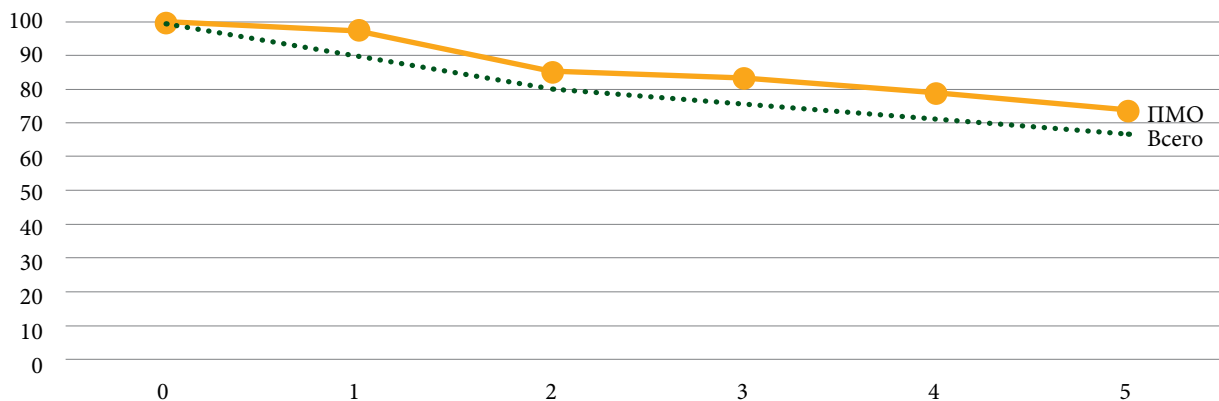


Скорректированная кумулятивная выживаемость	Стадия ПМО МЖ/стадия РМЖ					МЖ
	I	II	III	IV	Всего	Всего
Однолетняя	94,4/96,7	92,1/96,5	100/87,38	100/48,0	93,3	89,2
Трехлетняя	83,3/94,6	81,5/87,2	71,5/62,0	30,8/19,67	70,6	74,4
Пятилетняя	83,3/90,8	70,6/79,5	59,6/50,2	22,0/11,3	62,5	66,1

Рис. 7. Скорректированная кумулятивная выживаемость женского населения Челябинской области с ЗНО МЖ (С50) в 2003–2012 гг. в сравнении с синхронным ПМО МЖ, %

Отдельно проанализирована выживаемость больных ПМО молочной железы с отягощенным семейным анамнезом (рис. 8). В этой группе больных получены самые хорошие результаты по одно-, трех- и пятилетней выживаемости (73% против 66,1% при солитар-

ных опухолях молочной железы). Вероятно, фактор отягощенной наследственности вносит положительный вклад в результаты лечения этой категории больных. Анализ скорректированной и наблюдаемой выживаемости больных ПМО молочной железы не показал



Скорректированная кумулятивная выживаемость	Стадия ПМО МЖ/стадия РМЖ					МЖ
	I	II	III	IV	Всего	Всего
Однолетняя	100,0/98,7	100,0/96,5	94,1/87,38	50,0/48,0	96,9	89,2
Трехлетняя	90,0/94,6	91,7/87,2	64,7/62,0	50,0/19,7	82,8	74,4
Пятилетняя	84,9/90,8	78,6/79,5	51,8/50,2	50,0/11,3	73,0	66,1

Рис. 8. Скорректированная кумулятивная выживаемость женского населения Челябинской области с ЗНО МЖ (C50) в 2003–2012 гг. в сравнении с ПМО МЖ у больных сотягощенной наследственностью, %

Таблица 5. Показатели скорректированной и наблюдаемой выживаемости у больных ПМО молочной железы

МКБ	Скорректированная выживаемость, %			Наблюдаемая выживаемость, %		
	Однолетняя	Трехлетняя	Пятилетняя	Однолетняя	Трехлетняя	Пятилетняя
C50	96,1	78,5	70,8	96,1	78,2	70,3

различий по показателю выживаемости (табл. 5). Это позволяет сделать вывод, что больные ПМО молочной железы умерли от ЗНО, а не от других причин.

Выводы

- Наряду с ростом заболеваемости РМЖ в Челябинской области растет заболеваемость ПМО молочной железы. По данным ЧОКЦОиЯМ, за 15 лет (1999–2013 гг.) частота ПМО молочной железы составляет 9,95%.
- Проведенный анализ ПМО молочной железы по данным ЧОКЦОиЯМ показал, что преобладали метастазные опухоли (63%). Синхронные составили 27,6%. Тройные локализации выявлены в 7,6%, четыре локализации – в 1% случаев.
- Как при синхронном, так и при метастазном варианте развития преобладал билатеральный РМЖ, а также сочетания гормонозависимых опухолей при среднем интервале развития между первой и второй опухолью $8,9 \pm 0,55$ года, между второй и третьей – $6,41 \pm 1,47$ года.
- Средний возраст больных первой опухолью составил $47,6 \pm 1,0$ года, второй – $54,4 \pm 1,0$ года, что меньше, чем в популяции больных солитарным РМЖ.
- Анализ скорректированной общей выживаемости больных ПМО молочной железы показал, что за все рассматриваемые периоды выживаемость была выше,

- чем в группе больных солитарным РМЖ. По показателю пятилетней выживаемости – на 4,7% выше, чем в группе больных солитарным РМЖ. Самые высокие показатели выживаемости были в группе больных с наследственно отягощенным анамнезом (по показателю пятилетней выживаемости – на 6,9% выше, чем в группе солитарного РМЖ). При синхронном варианте развития показатели трех- и пятилетней выживаемости оказались ниже, чем при солитарном РМЖ. При синхронном развитии симптомы одной опухоли отягощаются симптомами другой, результаты лечения хуже, чем в группе больных метастазным РМЖ.
- Улучшению показателей выживаемости в исследуемой группе способствовали радикальное лечение как первой, так и второй опухоли в силу преобладания ранних стадий заболевания (83%), а также систематичность наблюдения после лечения первой опухоли. Кроме того, преобладание гормонозависимых сочетаний, характеризующихся эндокринно-обменными нарушениями, обуславливает большую гормоночувствительность как солитарного, так и первично-множественного рака, а значит, его меньшую автономность и агрессивность и, как следствие, лучший прогноз.
 - Проведенный анализ позволяет говорить, что больные, имеющие РМЖ, находятся в группе риска



по развитию вторых, как правило, гормонозависимых опухолей, имеющих общие этиопатогенетические механизмы, такие как повышенная рецепция к эстрогену и прогестерону у женщин.

Таким образом, число ЗНО не влияет на прогноз заболевания у пациента при условии раннего выявления, радикального лечения и тщательного динамического наблюдения после лечения первой опухоли. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. и др. Злокачественные новообразования в России в 2022 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 249 с.
3. Филатов Н.В. Принципы и методы изучения выживаемости как критерия эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями: дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1991. 311 с.
4. Мерабишвили В.М., Цветкова Т.Л., Апалькова И.В. и др. Методология расчета показателей выживаемости онкологических больных на популяционном уровне. В кн.: Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Часть II. СПб., 2011; 112–127.
5. Вихарева Е.В. Методологические аспекты оценки эффективности лечения онкологических больных по материалам ракового регистра. М., 1999. 24 с.
6. Иванов О.А., Сухарев А.Е., Старинский В.В. и др. Метод обработки базы данных онкологических больных (выживаемости). Методические рекомендации № 97/85. М., 1997. 23 с.
7. Parkin D., Hakulinen T. Analysis of survival. Cancer registration: principles and methods. IARC sci. publ. No 95. Lyon, 1991; 159–176.
8. The role of the registry in cancer control. IARC sci. publ. No 66. Ed. by D.M. Parkin, G. Wagner, C.S. Muir. Lyon, 1985. 163 p.
9. Акуленко Л.В. О наследственном раке органов репродуктивной системы: клинические лекции. М., 2012.
10. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. СПб.: НИИ им. Н.Н. Петрова, 2001.
11. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А. и др. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск, 2000.
12. Аблицова Н.В., Ермаков А.В., Рассказова Е.А. и др. Билатеральный синхронный рак молочных желез: отдаленные результаты лечения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014; 2 (1): 14–18.
13. Сакаева Д.Д., Султанбаев А.В., Попова Е.В. и др. Первично-множественный метакронный рак молочной железы и яичников. Эффективная фармакотерапия. 2019; 1 (3): 10–16.
14. Xu L.L., Gu K.S. Clinical retrospective analysis of cases with multiple primary malignant neoplasms. Genet. Mol. Res. 2014; 13 (4): 9271–9278.
15. Bray F., Parkin D.M. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. Eur. J. Cancer. 2009; 45 (5): 747–755.

Epidemiological Aspects of Primary Multiple Breast Cancer

S.A. Bekhtereva, PhD, D.M. Rostovtsev, PhD, T.Yu. Vedom, T.S. Novikova

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

Contact person: Svetlana A. Bekhtereva, Bekhterevasvetlana@gmail.com

Along with the increase in the incidence of breast cancer both in the Russian Federation and in the Chelyabinsk region, the number of primary multiple tumors (PMT) of this localization is growing. An analysis carried out on the basis of the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine for the period from 1999 to 2013 showed that breast cancer was detected in 463 patients, their frequency was 9.95%. Metachronous tumors predominated (63%), the average age of patients with the first tumor was 47.6 ± 1.0 years, the second – 54.5 ± 1.0 years. Analysis of combinations of tumors of various localizations showed that bilateral breast cancers predominated, as well as combinations of “hormone-dependent” tumors with each other, which determines their less autonomy and better prognosis. Five-year survival rates in the group of breast tumors were 4.7% higher than in the group of solitary tumors, and in the group of breast tumors with a family history – by 6.9%. The number of tumors in one patient that developed with an interval of more than 6 months does not affect the prognosis of the disease, subject to early detection, radical treatment and careful follow-up.

Keywords: primary multiple tumors, solitary cancer, metachronous tumors, adjusted survival, family history



ЗА РУКУ



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



Распространенность различных подтипов мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой в России на основании собственных исследований

К.В. Орлова, к.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н.

Адрес для переписки: Кристина Вячеславовна Орлова, krisman03@gmail.com

Для цитирования: Орлова К.В., Демидов Л.В. Распространенность различных подтипов мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой в России на основании собственных исследований. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (22): 38–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-22-38-40

*Мутация в гене *BRAF* является ключевой при меланоме кожи. Ее распространенность варьирует в зависимости от региона проживания и других клинико-морфологических характеристик. Определение мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой является первостепенным молекулярно-генетическим исследованием, которое может повлиять на выбор лекарственной терапии. Как показали клинические исследования, важно не только определение наличия или отсутствия мутации в гене *BRAF*, но и определение генотипа мутации *BRAF*, которое имеет клиническую и практическую значимость. В данной статье мы рассмотрели результаты собственных исследований, оценили распространенность мутации в гене *BRAF* и генотипов, а также провели корреляцию мутации с возрастом пациентов и локализацией меланомы.*

Ключевые слова: меланома, мутация в гене *BRAF* V600, V600K, V600R, метастатическая меланома кожи

Введение

В 2023 г. зарегистрировано 11 605 новых случаев меланомы в России [1], что сопоставимо с данными за 2022 г. (11 923 новых случая) [2] и 2021 г. (11 412 новых случаев) [3]. Ультрафиолетовое излучение выступает в качестве основного фактора риска развития меланомы. Знание различных молекулярных типов меланомы позволяет лучше охарактеризовать их и выбрать возможные подходы к лекарственной терапии. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения меланоцитарные образования делятся на девять различных вариантов в зависимости от кумулятивного солнечного повреждения, которое коррелирует с молекулярными изменениями [4]. Наиболее обширная группа — меланомы, ассоциированные с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения, или по-

верхностно распространяющиеся меланомы, характеризующиеся частым наличием мутации в гене *BRAF* типа V600 [5].

Мутация в гене *BRAF* является наиболее частым генетическим изменением при меланоме кожи и встречается примерно в 40–60% случаев [6, 7]. При меланоме выявлено более 80 мутаций в 15-м экзоне гена *BRAF* [8]. При этом большинство из них – это замена одной аминокислоты на валин 600 [8]. Наиболее распространенным генотипом является V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), который встречается примерно в 80% случаев меланом с *BRAF*-мутацией, V600K – в 15% случаев, а мутации V600R/M/D/G – примерно в 5% случаев [9]. При этом частота генотипа V600E или V600K может варьировать в зависимости от популяции. Знание точной локализации мутации в гене *BRAF*



важно, поскольку эффективность лекарственной терапии отличается при разных альтерациях.

Цель настоящего исследования – изучить распространенность различных генотипов мутации в гене *BRAF* в России на основании наблюдательных исследований у пациентов с метастатической меланомой, получающих лекарственную терапию.

Материал и методы

За основу данных были взяты результаты двух исследований: ретроспективного многоцентрового исследования проспективно ведущейся базы данных по оценке эффективности и переносимости таргетной терапии (исследование ADMIRE, NCT03663647) и проспективного многоцентрового исследования оценки эффективности и переносимости терапии анти-PD1 в России (исследование FORA, NCT05120024). Молекулярно-генетическое исследование проводилось в соответствии с принятой рутинной практикой в медицинском учреждении, где выполнялось тестирование. Результаты тестирования вносились в индивидуальную регистрационную карту пациентов на протяжении всего исследования в тот момент, когда был получен результат.

Результаты

В исследование FORA было включено 632 пациента: с меланомой кожи – 90,5%, без выявленного первичного очага (ВПО) – 90,5%, с увеальной и меланомой конъюнктивы – 6,5% (n = 45), с меланомой слизистой локализации – 3,0% (n = 21). Мутация в гене *BRAF* V600 была определена у 601 (86%) пациента (среди всех пациентов – с меланомой кожи и без ВПО, с опухолями слизистой и увеальной локализации), из них мутация *BRAF* V600 встречалась у 210 (34,9%) пациентов, у 391 (65,1%) мутация *BRAF* V600 не была выявлена.

Далее мы подробнее остановимся на мутации в гене *BRAF* в основной подгруппе пациентов с меланомой кожи или без ВПО, при которой эта мутация наиболее часто встречается. Определение мутации в гене *BRAF* было назначено 561 (88,8%) из 632 пациентов с меланомой кожи и без ВПО, получавших терапию пролголимабом. Из них у 210 (37,4%) мутация была выявлена. Таким образом, среди пациентов с меланомой кожи и меланомой без ВПО распространенность мутации в гене *BRAF* составила 37,4%. Дополнительно проведена корреляция между возрастом и локализацией. Пациенты с мутацией в гене *BRAF* были более молодого возраста (60,00 [48,75; 69,00]), чем пациенты, у которых мутация выявлена не была (65,00 [60,00; 73,00]; p < 0,001). Частота мутации в гене *BRAF* оказалась выше у относительно молодых пациентов (< 50 лет – 59,4%, ≥ 50 лет – 29,1%; p < 0,001). При сравнении частоты выявления мутации в гене *BRAF* в зависимости от локализации первичной опухоли кожи выявлено, что у пациентов с локализацией первичного очага на туловище чаще встречалась мутация в гене *BRAF*, чем у пациентов с локализацией на нижних конечностях (42,6% про-

Таблица. Подтипы мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой в РФ

Подтип мутации	Число случаев (n = 592), абс. (%)
V600E	426 (72)
V600K	38 (6,4)
V600R	3 (0,5)
V600D	2 (0,3)
Редкие мутации <i>BRAF</i> nonV600	6 (1,0)
V600 без уточнения подтипа	117 (19,8)

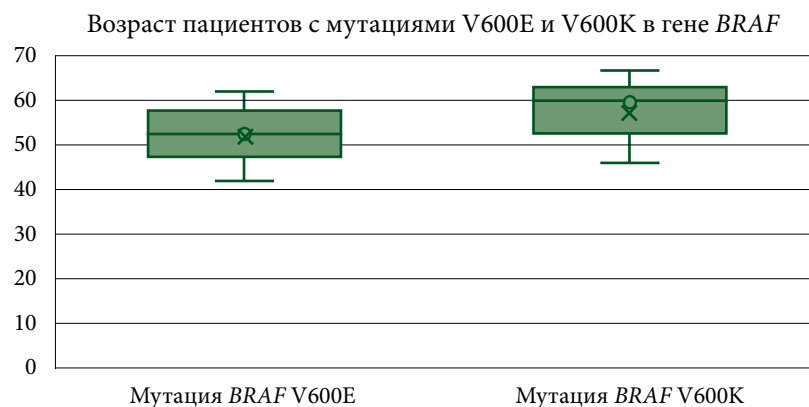


Рис. Различия пациентов с мутациями *BRAF* V600E и *BRAF* V600K по возрасту

тив 30,2%; p = 0,031) и на верхних конечностях (42,6 против 26,2%; p = 0,021).

Для проведения анализа распространенности различных генотипов мутации в гене *BRAF* были объединены результаты тестирования из двух исследований: 210 взрослых пациентов, получавших терапию пролголимабом, которые имели мутацию *BRAF* V600, из исследования FORA и 382 пациента с мутацией в гене *BRAF* V600, получавших ингибиторы *BRAF*/+/-МЕК, из ретроспективного исследования ADMIRE. Таким образом, в анализ суммарно вошло 592 пациента с мутацией в гене *BRAF* из двух исследований. Средний возраст пациентов составил 52,05±15,30 года.

Среди мутаций была проведена оценка распространенности подтипов: V600E, V600R, V600D или V600K. Подтип мутации не был определен у 116 (20%) пациентов, что связано с особенностями использования методики тестирования без различий спецификации V600E или V600K (таблица). Среди V600 мутаций наиболее часто встречалась V600E (426 пациентов – 72%). Ограничением данного анализа является использование в рутинной практике в части учреждений в России методики проведения тестирования, не позволяющей оценить генотип или более редкие варианты мутации.

Статистически значимых различий в зависимости от локализации первичной опухоли не выявлено. Возраст пациентов с выявленной мутацией V600E более молодой, чем у пациентов с V600K: (52,5 [42,00; 62,00] против 59,5 [46,00; 66,5]; p = 0,026) (рис.).



Обсуждение

Многочисленные популяционные исследования демонстрируют корреляцию с клинико-патологическими характеристиками и наличием мутаций гена *BRAF*. Тем не менее эти результаты не являются окончательными и варьируют в зависимости от популяции и проанализированных образцов. В различных исследованиях сообщалось, что мутации *BRAF* чаще встречаются в коже, периодически подвергавшейся воздействию солнечного света, что коррелирует с подтипом поверхностно распространяющейся меланомы и локализацией на туловище [10]. Мутация *BRAF V600E* часто ассоциируется с поверхностно распространяющейся меланомой, более молодым возрастом пациента

и участками кожи, не связанными с кумулятивным солнечным повреждением, такими как туловище и проксимальные области конечностей. Напротив, мутации *BRAF V600K* чаще встречаются на участках кожи, подверженных кумулятивному солнечному повреждению, таких как голова и шея, у пациентов старшего возраста [11]. Эту корреляцию подтвердило и наше исследование. Однако отдельно стоит отметить определение мутации в гене *BRAF* без указания подтипа, что составляет 19,8% от всех пациентов с мутацией. Мы рекомендуем проведение молекулярно-генетического исследования, позволяющего разделять подтипы мутаций в гене *BRAF V600*, что может повлиять на выбор и планирование лекарственной терапии. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с.
3. 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. 252 с.
4. Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A. WHO classification of skin tumours: World health organization classification of tumours. 4th ed. – Lyon: International agency for research on cancer, 2018. Vol.11.
5. Hayward N.K., Wilmott J.S., Waddell N., et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017; 545 (7653): 175–180.
6. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417 (6892): 949–954.
7. Edlundh-Rose E., Egyházi S., Omholt K., et al. *NRAS* and *BRAF* mutations in melanoma tumours in relation to clinical characteristics: a study based on mutation screening by pyrosequencing. *Melanoma Res*. 2006; 16 (6): 471–478.
8. Arkenau H.-T., Kefford R, Long G.V. Targeting *BRAF* for patients with melanoma. *Br. J. Cancer*. 2011; 104 (3): 392–398.
9. Castillo P., Marginet M., Jares P., et al. Implementation of an NGS panel for clinical practice in paraffin-embedded tissue samples from locally advanced and metastatic melanoma patients // *Explor. Target. Antitumor. Ther*. 2020; 1 (2): 101–108.
10. Flaherty K.T., Hodi F.S., Fisher D.E. From genes to drugs: targeted strategies for melanoma. *Nat. Rev. Cancer*. 2012; 12 (5): 349–361.
11. Menzies A.M., Haydu L.E., Visintin L., et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K *BRAF*-mutant metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res*. 2012; 18 (12): 3242–3249.

The Prevalence of Various Subtypes of Mutation in the BRAF Gene in Patients with Metastatic Melanoma in Russia Based on Own Research

K.V. Orlova, PhD, L.V. Demidov, PhD

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Kristina V. Orlova, krisman03@gmail.com

A mutation in the BRAF gene is key in skin melanoma. Its prevalence varies depending on the region of residence and other clinical and morphological characteristics. The determination of a mutation in the BRAF gene in patients with metastatic melanoma is a primary molecular genetic study that may influence the choice of drug therapy. As clinical studies have shown, it is important not only to determine the presence or absence of a mutation in the BRAF gene, but also to determine the genotype of the BRAF mutation, which has clinical and practical significance. In this article, we reviewed the results of our own research, assessed the prevalence of mutations in the BRAF gene and genotypes, and also correlated with the age of patients and the localization of melanoma.

Keywords: melanoma, mutation in the BRAF gene V600, V600K, V600R, metastatic melanoma of the skin



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>

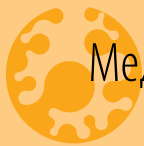


<https://www.youtube.com/umedportal>



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

Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru
Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal



Резиденты «Сколково» представили разработки в области онкологии

Современные прорывные биотехнологии не просто позволяют лечить болезни, к которым недавно невозможно было подступиться, они изменяют саму философию медицины, позволяют осуществить переход от стандартизированного лечения к персонализированной медицине. На XXVII Российском онкологическом конгрессе были представлены инновационные разработки резидентов биомедицинского кластера Фонда «Сколково» в области онкологии. На сегодняшний день кластер включает 650 проектов, которые различаются по направлениям, приоритетам и этапам развития. В ходе сессии были представлены некоторые из стартапов, разработчики рассказали о реализации, сложностях, достижениях и перспективах проектов.

Онкомаркер СА-62

Решающим фактором для выживания при злокачественных новообразованиях (ЗНО) остается раннее выявление заболевания. К сожалению, медицина на сегодняшний день не обладает всеми необходимыми для этого методиками, сказала директор Института персонализированной онкологии Марина Секачева (Сеченовский Университет, «Джейвис диагностикс», г. Москва). Хотя методы визуальной диагностики обладают

высокой чувствительностью, доказанной эффективностью в определении локализации опухоли, к их минусам относят высокую стоимость, сложность выполнения и интерпретации результатов, необходимость подготовки специалистов, невысокую доступность. Кроме того, из-за наличия ложноположительных результатов низка комплаентность к ним пациентов.

Ученые уже давно подбираются к технологиям диагностики на основании крови, ведь такой ана-

лиз был бы гораздо проще, чем компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Он доступен для пациентов, привлекает простотой взятия биоматериала, сужает воронку охвата скрининга, позволяя выявить группу высокого риска. Однако исследования в этом направлении характеризуют плохая история: не оправдали себя предпринимавшиеся ранее попытки, высока доля ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Да и спе-



XXVII Российский онкологический конгресс

циалисты испытывают скепсис относительно полезности таких исследований.

К сожалению, пока что не удалось найти онкомаркеры, которые бы позволяли с высокой специфичностью определить наличие онкозаболевания. Предлагаемое данной группой разработчиков решение – *in vitro* диагностический тест ИХА-СА-62, позволяющий с высокой точностью выявить самые ранние бессимптомные стадии рака. Марина Секачева рассказала, как был найден онкомаркер СА-62 и каковы его диагностические характеристики при выявлении ранних эпителиальных раков.

По ее словам, маркер эпителиальных карцином СА-62 является мембранным N-гликопротеином эпителиально-мезенхимального перехода; N-гликопротеин находится на поверхностной мембране переродившихся эпителиальных клеток и попадает в кровоток с самого начала канцерогенеза, задолго до появления других тканеспецифичных маркеров. Так как гибель раковых клеток происходит преимущественно на инвазивных стадиях рака, внутренние тканеспецифичные маркеры, в том числе и ДНК-маркеры, не имеют возможности попасть в кровоток на ранних стадиях развития опухоли. В отличие от других тканеспецифичных маркеров, N-гликозидный онкомаркер СА-62 попадает в кровоток на самых ранних стадиях канцерогенеза.

Двойное слепое исследование показало, что чувствительность данного маркера хорошо подходит для скрининговых методов обнаружения рака практически всех локализаций (рис. 1). Однако слабое место методики в том, что маркер неспецифичен, он поднимается при любых эпителиальных ЗНО, что не позволяет клиницистам определяться, даже если маркер повышен, где же все-таки искать опухоль и как ее быстрее обнаружить.

Выявление рака в настоящее время

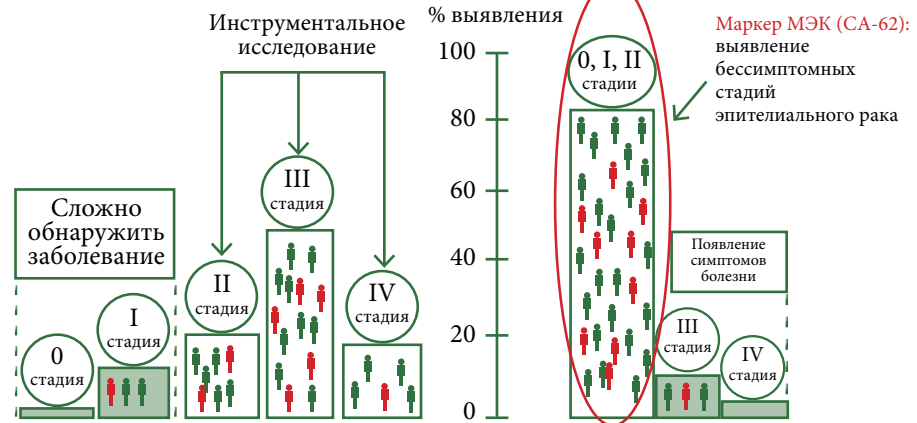


Рис. 1. Предлагаемое решение – *in vitro* диагностический тест ИХА-СА-62, позволяющий с высокой точностью выявить ранние бессимптомные стадии рака

Согласно выводам авторов проекта, возможности использования маркера СА-62 следующие: прескрининг для раннего выявления, дифференциальная диагностика в комплексе с КТ или МРТ – для выявления ЗНО и устранения ложноположительных заключений; мониторинг терапии – для оценки ответа опухоли на проводимое лечение; мониторинг в ремиссии – для выявления рецидивов. Ожидается апробация СА-62 в Клиническом центре Сеченовского Университета.

Случай аденоплоскоклеточного рака в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища

Доклад Евгения Гребенкина (UNIM, г. Москва) был не совсем об инновациях, скорее о новом опыте. Он рассказал об уникальном клиническом случае – аденоплоскоклеточном раке в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища.

Женщина 50 лет поступила с жалобами на объемное пальпируемое образование в области влагалища, увеличивающееся в размерах. В анамнезе значительна проведенная 30 лет назад пункция парауретральной кисты и лабораторное исследование, которые не выявили особенно-

стей. На этот раз провели УЗИ органов малого таза, определив по передней стенке влагалища кистозное образование диаметром 65 мм с очаговым пристеночным компонентом. Был установлен окончательный диагноз: ВПЧ-ассоциированный аденоплоскоклеточный рак на фоне плоскоклеточного интраэпителиального поражения тяжелой степени (HSIL, плоскоклеточный рак *in situ*) в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища. Как отметил эксперт, эпидемиология первичного рака влагалища составляет около 1,4% случаев рака органов женской половой системы с заболеваемостью 0,04% и уровнем смертности 0,02%. Аденоплоскоклеточный рак влагалища – исключительно редкая опухоль. С 1998 по 2018 годы из 124 пациентов с первичным раком влагалища в 3,2% случаев (4/124) выявлен аденоплоскоклеточный рак.

Более часто встречается и лучше изучен аденоплоскоклеточный рак шейки матки, ассоциированный с инфицированием вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов. Некоторые случаи аденоплоскоклеточного рака влагалища также связаны с онкогенными штаммами вируса папилломы человека, заключают ученые.

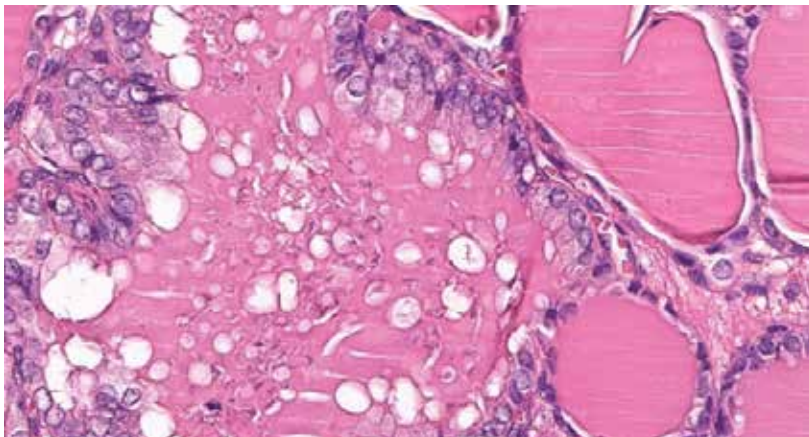


Рис. 2. NTRK-позитивная опухоль щитовидной железы

Информации на эту тему крайне мало. Впервые публикация о случае возникновения плоскоклеточного рака в инклюзионной кисте влагалища появилась в 2012 году. «Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы позволяет констатировать, что представленный нами случай, вероятно, станет первым опубликованным случаем аденоплоскоклеточного рака в инклюзионной эпителиальной кисте влагалища», – заключил Евгений Гребенкин. Что касается лечения и прогноза, то, по его словам, клинические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) отсутствуют. Патологию характеризует агрессивное клиническое течение, опухоль может давать отдаленные метастазы и в целом характеризуется неблагоприятным прогнозом.

Морфологическая диагностика NTRK-позитивных солидных опухолей головы и шеи

NTRK-позитивные опухоли – это та история, когда есть терапия, но сами опухоли настолько редкие, что не удается их изучить до конца, накопить данные о характерной для них морфологической структуре. Один из стартапов посвящен как раз морфологической диагностике

NTRK-позитивных солидных опухолей головы и шеи. Как пояснила Нина Швед (UNIM, г. Москва), это касается и опухолей щитовидной железы: «Мы знали, что она точно существует, но не знали, как выглядит эта опухоль, при том что папиллярный рак щитовидной железы – достаточно частая форма».

У лаборатории гистологии и иммуногистохимии UNIM уже имелись опыт работы с ядрами клеток других опухолей, практика выявления NTRK-мутаций и специально разработанный протокол под другие транслокации. Это навело на мысль попробовать поискать аналогичные изменения в щитовидной железе, выявить особенности, связанные именно с коллоидом, то есть с гомогенной эозинофильной жидкостью, которая находится в железистых структурах.

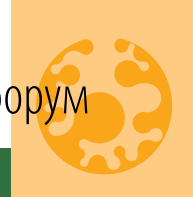
Решение, как говорит Нина Швед, оказалось правильным. Из большой группы (более 100 пациентов Московской городской онкологической больницы № 62) была сделана выборка опухолей щитовидной железы, которые отличались наличием коллоида, то есть образованием вакуолей. Оказалось, что в случаях, когда NTRK был позитивным, а мутация выявлялась, по периферии клеток коллоид отделялся не просто пузырьками, а образо-

вывал каплевидные структуры. При окрашивании антителами pan-TRK было выявлено яркое окрашивание цитоплазмы, что свидетельствовало, что это была NTRK-позитивная опухоль (рис. 2). Это подтвердил затем и тест Foundation One. Пациент получил лечение.

Морфологическая и иммуногистохимическая валидация персонализированной биологической *in vivo* платформы немелкоклеточного рака легкого человека

Проект «Морфологическая и иммуногистохимическая валидация персонализированной биологической *in vitro* платформы немелкоклеточного рака легкого человека» представила Анна Епишкина (UNIM, г. Москва). Согласно данным международных исследований, которые она привела, рак легкого является распространенной нозологией среди онкологических пациентов. Известно, что немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85% всех форм рака легкого, лишь 20% пациентов с данной формой показывают пятилетнюю выживаемость.

Цели проведенного компанией исследования – это иммуноморфологическая валидация ксенографтной *in vivo* модели НМРЛ (рис. 3) и изучение противоопухолевого действия нового соединения пиридинкарбоновой кислоты на *in vivo* модели НМРЛ. Выводы, которыми поделилась Анна Епишкина, следующие: опухоль, развивающаяся в организме мышей, сохраняет морфологические и иммуногистохимические черты исходной опухоли пациента. Соединение дигидроакридина из группы производных пиридинкарбоновых кислот ЛХТ-17-19 при интравенальном внутривенном введении продемонстрировало противоопухолевую активность на валидированной ксенографтной модели EGFR-экспрессиру-



XXVII Российский онкологический конгресс



Рис. 3. Этапы создания ксенографтной модели

ющего рака легкого. ЛХТ-17-19 подавляет рост опухолевого узла, повышает выживаемость животных с НМРЛ и ограничивает метастатический процесс при данном виде опухоли.

Отечественные реагенты для получения CAR-T-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток (DC) для терапии онкозаболеваний

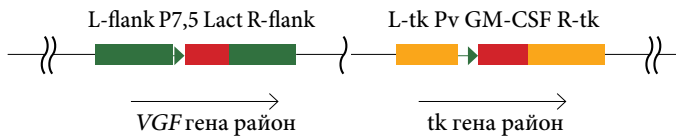
О разработке и производстве отечественных реагентов для получения CAR-T-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток (DC) для терапии онкологических заболеваний рассказала Наталья Лобкаева (ООО «Сайт-СторЛаб», г. Москва). Группой создана SCI-STORE – платформа получения отечественных реагентов и биокомпонентов для инновационных медицинских изделий, биомедицинских клеточных продуктов, регенеративной медицины, клеточных технологий. В этой области имеются оборудование и ассортимент реагентов, сообщила она, но в основном зарубежного происхождения и со сложной процедурой оформления заказов. Авторы проекта, проделав большую работу, создали собственные генетические

конструкции, которые позволяют довольно быстро получать новые управляющие белки, и при этом их можно использовать при разработке биомедицинских клеточных продуктов. «Таким образом, мы с вами оказываемся в области аддитивных клеточных терапий, где можно, используя новые клеточные технологии, изолировать собственные клетки организма, активировать их, придавая им противоопухолевый ответ, и вводить обратно для борьбы с онкологическими клетками», – сказала Наталья Лобкаева. Она отметила, что предлагаемое решение – полностью корпоративное, своего рода набор «Сделай сам», позволяющий получить CAR-T-клетки, которые несут на своей поверхности химерный антигенный рецептор и которые показали свою эффективность в применении при ряде рефрактерных, рецидивирующих форм гематологических онкозаболеваний.

Онколитический вирус VV-GMC-Lact

В настоящее время используется большое количество различных вирусов для разработки на их основе противоопухолевых

препаратов. Однако таких зарегистрированных и одобренных препаратов пока единицы. Не исключено, что вскоре этот небольшой список пополнится лекарственным препаратом на основе рекомбинантного штамма VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины. Как рассказал Владимир Рихтер (Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, компания «Онкостар», г. Новосибирск), группе разработчиков удалось выделить онколитический вирус VV-GMC-Lact и пройти с ним путь от разработки до клинических исследований (рис. 4). Лекарственный препарат на основе рекомбинантного штамма VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины был рекомендован для клинических исследований в качестве терапевтического средства для лечения рака молочной железы. Это первый в России лекарственный препарат на основе рекомбинантного онколитического вируса, рекомендованный для клинических исследований, подчеркнул эксперт. По его словам, в 2021 году удалось получить от Минздрава России разрешение на их проведение. В клиниче-



Делеции: гены вирусной тимидинкиназы (**tk**) и ростового фактора (**VGF**)

Инсерции: гены **GM-CSF** человека и онкотоксического белка лактапина (**Lact**)

VV-GMCSF-Lact аттенуирован по сравнению с исходным штаммом Л-ИВП более чем в 100 раз

VV-GMCSF-Lact депонирован в Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», кол. № V-688

Рис. 4. Рекомбинантный штамм VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины

ских испытаниях по протоколу Oncolact2020 сейчас участвуют несколько клинических центров. Их цель – оценить безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры лекарственного препарата на основе рекомбинантного штамма VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины у пациенток с рецидивирующим/рефрактерным метастатическим раком молочной железы в последовательных когортах с эскалацией дозы при однократном и многократном введении.

Что дальше? Владимир Рихтер очень надеется, что уже в 2024 году получится приступить к клиническим испытаниям вируса на опухолях головного мозга. Дело в том, что вирусный препарат показал высокую цитотоксическую активность на культурах клеток опухолей головного мозга различной степени злокачественности (клеточные линии глиобластомы человека и культуры клеток глиом, полученные от пациентов) *in vitro*. Продемонстрирована высокая противоопухолевая эффективность вируса в отношении глиом животных (мыши и крысы) и человека *in vivo*.

Малоинвазивная лазерная гипертермия внутримозговых злокачественных опухолей

С 2007 года почти одновременно в США и России стали развиваться методы стереотаксической лазерной гипертермии (в России

они получили название MILN – miniinvasive hyperthermia). Это малоинвазивный хирургический метод: в опухоль вводится оптоволоконный проводник, который снабжен охлаждающим наконечником, – для того, чтобы исходящая лазерная энергия не концентрировалась сразу у выхода, не происходил неконтролируемый рост температуры. Дозированная энергия в подобранных параметрах мощности и экспозиции облучения приводит к коагуляции объема опухоли эллипсоидной формы диаметром 10–12 мм. Повышение температуры происходит за счет взаимодействия лазерного света с молекулами-поглотителями (вода и гемоглобин) и трансформации световой энергии в тепловую. Для контроля используется термодатчик, имплантируемый на время операции на границе с функционально важной областью мозга.

В те годы методика из-за ряда противопоказаний и ограничений, а главное – в силу слишком высокой стоимости не получила широкого распространения. «Развитие данной технологии тормозилось. Хотя она очень интересна тем, что можно ввести тонкое волокно, нагреть опухоль и убрать ее», – рассказал Олег Острейко (ООО «Нейролайт Технологии», г. Санкт-Петербург). Тем не менее исследования в этом направлении про-

должились. Подход российских специалистов принципиально отличался от подхода американских коллег: «Мы пошли по пути того, что рассчитали объем нагреваемой ткани в зависимости от дозы энергии, которую подводим в опухоль. Мы отработали, учитывая эмпирически имеющийся мировой опыт, параметры лазерной энергии, дозы, которые можем безопасно подвести в опухоль. Мы стали делить опухоль на несколько эллипсоидов, и каждую зону нагреваем отдельно, чтобы исключить травмы». Операция происходит в щадящем режиме, не вызывает стресса в самой опухолевой ткани, не приводит к неблагоприятным реакциям в окружающих тканях мозга. Именно эта усовершенствованная технология – малоинвазивная лазерная гипертермия внутримозговых злокачественных опухолей – и была представлена на конгрессе. Как пояснил Олег Острейко, такая операция наиболее эффективна на ранней стадии продолженного роста опухоли, когда повторная трепанация нецелесообразна в связи с небольшими размерами опухоли, глубокой ее локализацией или когда повторное облучение невозможно из-за риска радионекроза, а первая линия химиотерапии уже не работает (рис. 5). По словам эксперта, опыт 50 операций методом лазерной циторедуктивной гипертермии продемонстрировал хорошую переносимость больными, безопасность и эффективность в комплексном лечении злокачественных внутримозговых опухолей. В группе больных с локальными рецидивами глиобластом использование лазерной гипертермии увеличило выживаемость в сравнении с историческим показателем (14 месяцев против 26).

По мнению исследователей, лазерная гипертермия является хорошим инструментом в ком-



XXVII Российский онкологический конгресс



- Лазерная циторедуктивная операция наиболее эффективна на ранней стадии продолженного роста опухоли, когда повторная трепанация черепа нецелесообразна в связи с небольшими размерами опухолевого узла, глубокой его локализацией или когда повторное облучение еще невозможно из-за риска радионекроза.
- Первая линия химиотерапии уже не работает.

Рис. 5. Малоинвазивная (стереотаксическая) лазерная гипертермия (MILN) рецидивных глиобластом

плексном лечении злокачественных опухолей головного мозга, и ее своевременное использование создает предпосылки для улучшения результатов лечения. Резорбция опухолевой ткани уменьшает давление на окружающие ткани мозга и способствует нормализации внутричерепного давления. Гипертермия опухоли, исходящая изнутри опухоли наружу, сохраняет защитный барьер между мозгом и опухолью. После операции MILN наблюдается сохранение функционального состояния больного по шкале KPS, характерны активизация в день операции и быстрая выписка из стационара. Есть возможность персонализации лечения, повышается эффективность химиотерапии и радиохирургии. «Мы стремимся к тому, чтобы обсудить вопрос о включении данной методики лечения локального рецидива злокачественных опухолей в стандарты лечения», – сказал Олег Острико.

Искусственный интеллект для выявления ранних признаков рака кишечника

Внедрение искусственного интеллекта (ИИ) в медицинские процессы, диагностику заболеваний стремительно набирает силу. О проекте, предусматривающем применение ИИ для выявления

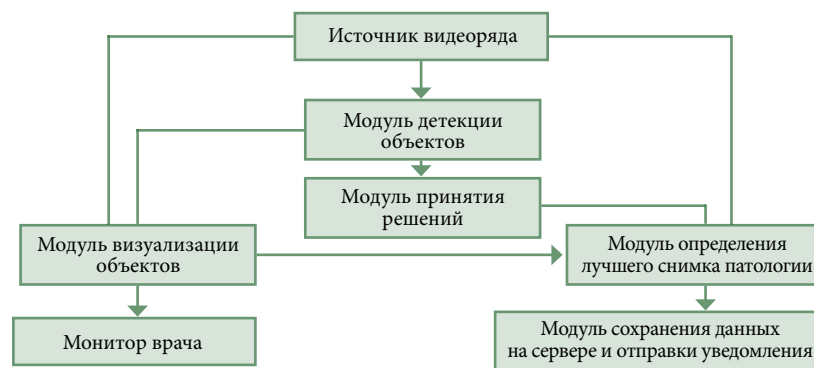


Рис. 6. Алгоритм работы программы

ранних признаков рака кишечника, рассказал Евгений Алханов (ООО «ЭВАЛАБ», г. Челябинск). Как он пояснил, выбор нозологии обусловлен ее распространенностью: колоректальный рак занимает третье место в мире по заболеваемости (1,93 млн случаев в год) и второе по смертности (935 тыс. смертей в год). Ожидается, что к 2040 году количество случаев вырастет на 4%. Рак кишечника входит в список социально значимых заболеваний Минздрава РФ.

Авторы проекта предлагают свое решение – встраиваемый в эндоскопическую стойку модуль с нейронной сетью (СППВР), который помогает врачам во время колоноскопии выявлять ранние признаки рака кишечника. Он

компактный и универсальный, совместим с любым эндоскопическим оборудованием (при наличии цифрового выхода) (рис. 6). Модуль с нейронной сетью обладает такими функциями, как детекция новообразований с помощью ИИ, работа в режиме реального времени, параметризация (тип, размер, злокачественность, классификация), предположительный диагноз, формирование протокола обследования. Лучшая версия модели имеет такие метрики: точность – 88%, чувствительность – 85%, специфичность – 92%. Вот почему авторы проекта считают, что, несмотря на наличие зарубежных конкурентов, их разработка займет достойное место на рынке. 🤖

25–27 СЕНТЯБРЯ 2024

ХІІ ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ПМФЗ **ФОРУМ**
ЗДОРОВЬЯ
ПМФЗ-2024

**КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ ГОДА
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



**ВЫСТАВКА
КОНГРЕСС
ФЕСТИВАЛЬ
МОЛОДЕЖНЫЙ
ФОРУМ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
КВЦ «ЭКСПОФОРУМ»

12+



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





НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



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



Молочная железа (С30)
Центральная нервная система (C02)
Лимфоидная ткань (C81-96)
Соединительная ткань (С73) ТРАХЕЯ, БРОНХИ, ЛЕГКОЕ
Меланома кожи
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
ТЭТ/КТ СЛУЖБЫ СУБЪЕКТА
ЦИКЛОТРОП
ПРОИЗВОДСТВО
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Планирование диагностических гамма-камер
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
СИНХРОНИЗАЦИЯ
ПО ДЫХАНИЮ ПАЦИЕНТА
СИСТЕМА
ДЛЯ
АМИНОКАПЕПТИДАЗЫ
news@nop2030.ru