

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **15** **ТОМ 17**
2021

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ №2

Об истории создания отделения опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова рассказывает его заведующая З.А. РАДЖАБОВА

6

Эндокринная терапия рака молочной железы: механизмы тамоксифен-ассоциированного канцерогенеза

20

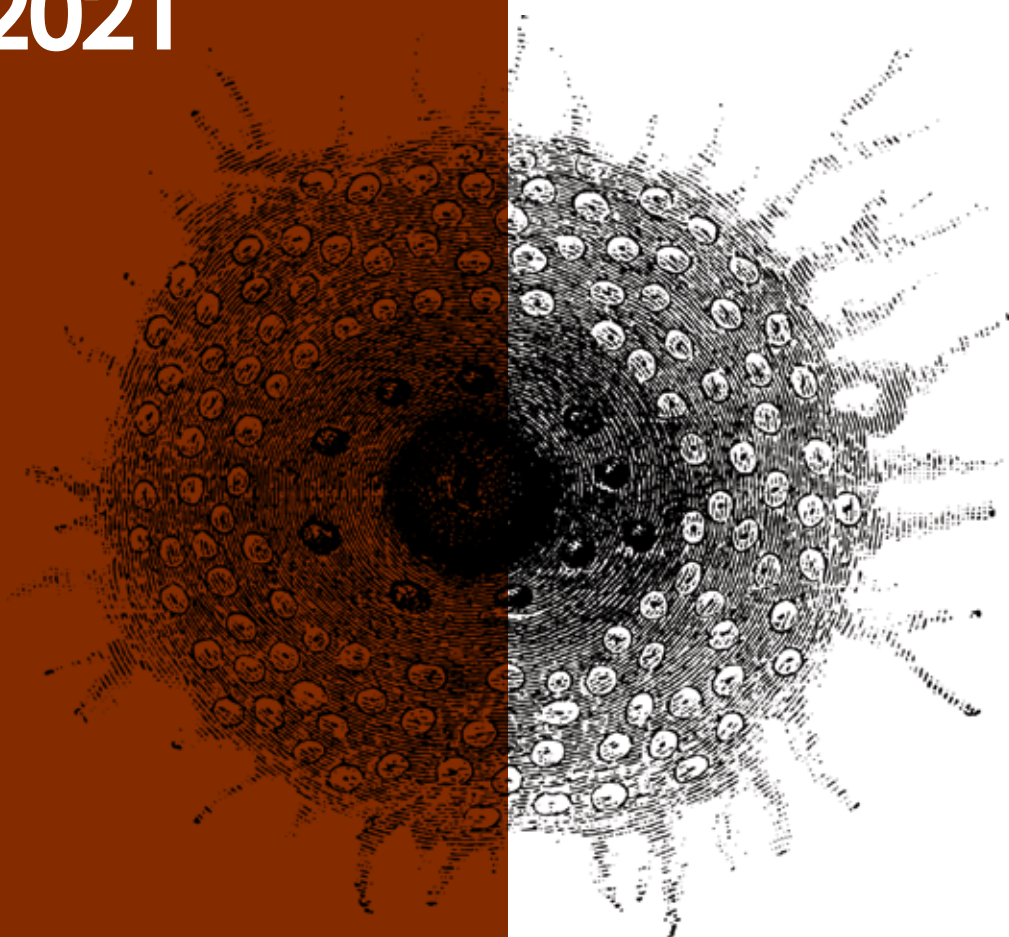
Место ингибиторов тирозинкиназы в схеме лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого

26



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



КИТРУДА®

меняет представления о выживаемости

Показания к применению препарата Китруда®¹



-  Рак легкого*
-  Меланома
-  Рак эндометрия
Рак шейки матки
-  Рак головы
и шеи
-  ПКР
-  Опухоли
с MSI-H
-  кЛХ
-  Уротелиальный
рак
-  Рак желудка
-  ГЦР

Реклама

* Препарат Китруда® имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

Минимальная ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-100820

Торговое название: Китруда®. МНН – пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению:** Меланома - для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением лимфоузлов. **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** - в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и пемтрексед в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с карболатаном и паклитакселом или наб-паклитакселом в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. В монотерапии 1-ой линии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками во второй линии. **Мелкоклеточный рак легкого** - для пациентов с метастатическим мелкоклеточным раком легкого в 3 и далее линиях терапии. **Рак головы и шеи** - в монотерапии или в комбинации с х/терапией в 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ; при прогрессировании заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)** - для лечения взрослых и детей с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. **Уротелиальный рак** - пациентам с метастатическим или метастатическим уротелиальным раком, при невозможности терапии цисплатином, с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 10); а также при невозможности проведения х/терапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Пациентам с метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали х/терапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** - для лечения пациентов с рецидивирующей метастатической или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с CPS ≥ 1 , при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии. **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** - для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, которые ранее получали терапию. Гепатоцеллюлярный рак - для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком, которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ. **Рак шейки матки** - для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. **Почечно-клеточный рак** - в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. **Рак эндометрия** - в комбинации с леватинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия без MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. **Противопоказания:** Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени, Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени, Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 2 лет), Беременность, Период грудного вскармливания. **Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (НР). Большинство иммуноопосредованных НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. **Побочное действие:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми НР ($\geq 10\%$) при применении препарата Китруда® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство НР были 1-2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРГШ. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были анемия (50%), тошнота (50%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%). Частота возникновения НР 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРГШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с леватинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия. Наиболее частыми зарегистрированными НР 3-4 степени тяжести развившихся более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипоматгемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и одышка. Данные по **иммуноопосредованным нежелательным реакциям** основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные НР (все степени тяжести): гипотиреоз – 11,0%, гипертиреоз – 4,1%, пневмонит – 4,3%, колит – 1,8%, гепатит – 0,8%, гипопфит – 0,6%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%, тяжелые кожные реакции – 1,5%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. RU-KEY-00557_09.2020



000 «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00613_10.2020

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 15.
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)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
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)*
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)*
В.С. КОЗЛОВ, *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)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 15.
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)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
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)*
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. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *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)*
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

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. 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

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

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. GADZHIGOROYEVA, 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. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЁВА

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, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

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, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

Люди. События. Даты

- З.А. РАДЖАБОВА:
«Нельзя быть идеальным врачом для каждого пациента» 6

Клинические исследования

- Т.Н. ЧИМИТДОРЖИЕВА, А.М. ШМАТКОВА,
Х.У. АХМАТХАНОВ, М.Г. ЛЕОНОВ,
О.Л. ВОРОШИЛОВА, О.К. ХАТАШКЕЕВА
Распространенность вируса папилломы человека
высокого онкогенного риска среди женского населения
Республики Бурятия 10

- Х.У. АХМАТХАНОВ, А.М. ШМАТКОВА,
А.С. АРТЕМЬЕВА, М.Г. ЛЕОНОВ
Использование самозабора влагалищного
содержимого для повышения эффективности
скрининга рака шейки матки в Чеченской Республике 16

Обзор

- А.Ю. ГОРЯИНОВА, А.И. СТУКАНЬ,
С.В. МУРАШКО, С.В. ШАРОВ, А.А. МЕЩЕРЯКОВ
Эндокринная терапия рака молочной железы:
канцерогенные эффекты тамоксифена 20

- Е.А. ФИЛИПОВА, А.М. ЛОЖКИНА,
А.О. ЧЕРЕМНЫХ, С.В. ОРЛОВ
Адьювантная таргетная терапия немелкоклеточного
рака легкого с мутациями в гене EGFR 26

Медицинский форум

- Выявление злокачественных новообразований
с помощью достижений молекулярной онкологии,
цифровой индустрии, фундаментальных наук 32

- Эпоха таргетной терапии в лечении
HR+/HER2-негативного метастатического
рака молочной железы – путь от чистого холста
к завершенной картине 36

Contents

People. Events. Dates

- Z.A. RADZHABOVA:
‘You Can’t Be the Perfect Doctor for Every Patient’

Clinical Studies

- T.N. CHIMITDORZHIEVA, A.M. SHMATKOVA,
Kh.U. AKHMATKHANOV, M.G. LEONOV,
O.L. VOROSHILOVA, O.K. KHATASHKEYEVA
Prevalence HPV High Carcinogenic Risk
Among the Women Population of the Republic
of Buryatia

- Kh.U. AKHMATKHANOV, A.M. SHMATKOVA,
A.S. ARTEMYEVA, M.G. LEONOV
The Use of Vaginal Content Self-Sampling
to Increase the Efficiency of Cervical Cancer
Screening in the Chechen Republic

Review

- A.Yu. GORYAINOVA, A.I. STUKAN,
S.V. MURASHKO, S.V. SHAROV, A.A. MESHCHERYAKOV
Endocrine Therapy for Breast Cancer:
Carcinogenic Effects of Tamoxifen

- Ye.A. FILIPPOVA, A.M. LOZHKINA,
A.O. CHEREMNYKH, S.V. ORLOV
Adjuvant Targeted Therapy for Non-Small Cell
Lung Cancer with EGFR Gene Mutations

Medical Forum

- Detection of Malignant Neoplasms Using
the Achievements of Molecular Oncology,
Digital Industry, and Basic Sciences

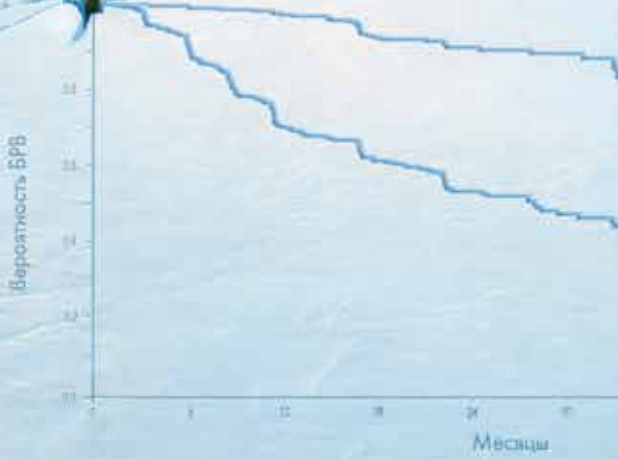
- The Era of Targeted Therapy
in the Treatment of HR+/HER2-Negative
Metastatic Breast Cancer – from a Blank Canvas
to a Complete Picture

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ТАГРИССО® МЕНЯЕТ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ^{3,4}

ТАГРИССО® снижает риск рецидива или смерти при НМРЛ В-IIIА стадии с мутацией в гене EGFR на

по сравнению с группой наблюдения*
(OR = 0,20; p < 0,001)¹

80%



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАГРИССО®²:

- Адьювантная терапия немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21).
- Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов.
- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов.

* В исследовании ADAURA оценивалась эффективность и безопасность осимертиниб по сравнению с плацебо у пациентов с НМРЛ В-IIIА стадии с мутацией в гене EGFR после полной резекции опухоли с возможной предшествующей адьювантной химиотерапией.

1. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тагриссо® [осимертиниб] ЛП-004492 от 13 мая 2021 г. 3. Лaktionov K.K., Artamonova E.B., Bredov V.B., Gorbunova V.A., Moiseenko F.B., Reutova E.B. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Эпидемиологические опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #32, 2019 (том 9), С. 32-48; 4. Лaktionov K.K., Artamonova E.B., Bredov V.B., Gorbunova V.A., Moiseenko F.B., Reutova E.B. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Эпидемиологические опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #32, 2020 (том 10), 02

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАГРИССО®

Регистрационный номер: ЛП-004492. **Международное непатентованное название:** осимертиниб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протектиновый ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит действующее вещество осимертиниб эквивалент 47,7 мг, что соответствует осимертинibu 80 мг. **Показания к применению:** Адьювантная терапия немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеция в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21). Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к осимертинibu или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациента на гемодиализе. Нарушение функции печени тяжелой степени. Детский возраст до 18 лет (данных отсутствуют). Прием препаратов заморозки/прозрачного на фоне терапии препаратом Тагриссо®/противопалочков. Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, ритонавир, рифампицин, и карбамазепим). **Способ применения и дозы.** До назначения препарата Тагриссо® следует подтвердить статус мутации в гене EGFR с помощью валидированного теста: делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 в образцах ткани опухоли в случае адьювантной терапии и в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови в случае терапии первой линии, мутации T790M в образцах ткани опухоли или свободно циркулирующей ДНК опухоли, выделенной из плазмы крови в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR. **Дозы.** Рекомендуемая доза осимертиниб – 80 мг один раз в сутки. В случае адьювантной терапии рекомендуется продолжительность лечения составляет 3 года. Терапия длительно более 3 лет не была изучена. При наступлении признаков заболевания или развитии непереносимости препарата следует прекратить. В случае истощения резервов или метастатического рака легкого лечение продолжать до наступления прогрессирования заболевания или развития непереносимости препарата. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения.** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. **С осторожностью:** интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, ритонавир, эфавиренз, модифицин), нарушение функции почек тяжелой степени. **Побочное действие.** Информацию о профиле безопасности препарата Тагриссо® отражает опыт его применения у 1479 пациентов НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в трех рандомизированных исследованиях III фазы (адьювантная терапия в исследовании ADAURA, первая линия терапии в исследовании TAUURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), двух исследованиях II фазы, проводимых в одной группе [второй или последующие линии терапии в исследованиях AURA 4 и AURA 2] и в одном исследовании I фазы [первая или последующие линии терапии в исследовании AURA 1]. Большинство нежелательных реакций были I или II степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (47%), сыпь (45%), паронихия (33%), сухость кожи (32%) и стоматит (24%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести составили 8,3% и 0,1%, соответственно. У 3,2% пациентов, получавших препарат Тагриссо® в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,6% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/100), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10 000 до <1/1 000), очень редко (≥1/10 000), неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях ADAURA, TAUURA и AURA (AURA 3, AURA 4х, AURA 2 и AURA 1).** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и грудной клетки: пневмония – часто (5,3%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0%), интерстициальная болезнь легких – часто (3,7%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,1%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – очень часто (47%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,4%), стоматит – очень часто (24%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,5%), нарушения со стороны органа зрения: кератит – нечасто (0,7%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь – очень часто (45%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,7%), сухость кожи – очень часто (32%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), паронихия – очень часто (33%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%), зуд – очень часто (17%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), синдром ладонно-подошвенной эритродиспестезии – часто (11,7%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0%), алоpecia – часто (4,6%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0%), мультиформная эритема – нечасто (0,3%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0%), кожный васкулит – нечасто (0,2%; частота нежелательных реакций 3-4 степени не указана). **Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований:** удлинение интервала QTc – нечасто (0,8%; частота нежелательных реакций 3-4 степени не указана). **Результаты исследований, представляющие как изменение степени по СТСА (отражает частоту лабораторных исследований, а не частоту отмеченных нежелательных явлений):** снижение количества тромбоцитов – очень часто (53%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%), снижение количества лейкоцитов – очень часто (65%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%), снижение количества лимфоцитов – очень часто (62%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 6,1%), снижение количества нейтрофилов – очень часто (33%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 3,2%), повышение концентрации креатинина в крови – часто (9,4%; частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0%). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Мощные индукторы изофермента CYP3A4 могут уменьшать экспозицию осимертиниб. Осимертиниб может повышать экспозицию субстратов CYP3A4 в печени. **Особые указания.** Игнорировались болезнь легких. Следует незамедлительно оценивать состояние всех пациентов с острым развитием и/или необратимым ухудшением легочных симптомов (одышка, кашель, повышение температуры тела), чтобы исключить интерстициальную болезнь легких. Терапию препаратом Тагриссо® следует приостановить на период обследования для уточнения этики симптомов. Если диагностирована интерстициальная болезнь легких, необходимо отменить терапию препаратом Тагриссо®, Мультиформная эритема и синдром Стивенса-Джонсона. При появлении возможных признаков и симптомов мультиформной эритемы необходимо проводить пристальное медицинское наблюдение за пациентом и рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии препаратом Тагриссо®. При появлении возможных признаков и симптомов синдрома Стивенса-Джонсона необходимо немедленно приостановить или отменить терапию препаратом Тагриссо®. Удлинение интервала QTc. По возможности, следует избегать применения осимертинibu у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Пациентом с хронической сердечной недостаточностью, нарушенным электролитным составом и пациентам, принимающим препараты, удлиняющие интервал QTc, следует периодически выполнять ЭКГ и определять концентрацию электролитов. Терапию необходимо приостановить у пациентов со значительным интервалом QTc выше 500 мсек, выявленным как бы дважды при повторных регистрациях ЭКГ, до уменьшения длительности интервала QTc менее 481 мсек или до исходного значения (если исходная длительность интервала QTc была не менее 481 мсек), а затем возобновить терапию с уменьшенной дозой препарата. Если на фоне удлинения интервала QTc развивается желудочковая тахикардия по типу «пируэт», полиморфная желудочковая тахикардия или признаки/симптомы тяжелой нарушения ритма сердца, терапию осимертинибом следует отменить. Нарушения сократимости сердца. Пациентам с факторами риска заболевания сердца и сопутствующими состояниями, которые могут повлиять на ФЛЖ, следует контролировать функцию сердечно-сосудистой системы, в том числе, ФЛЖ до начала лечения и на фоне терапии. Пациентам, у которых во время лечения возникает значимая кардиологическая симптоматика, следует контролировать функцию сердечно-сосудистой системы, в том числе, ФЛЖ. Кератит. При появлении любых признаков кератита, таких как острое развитие или усиление воспаления глаз, слезотечение, светочувствительности, нечеткости зрения, боли в глазах и/или покраснения глаз необходимо срочно обратиться к офтальмологу. **Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дополнительная информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123110, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30, тел. +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. **Номер одобрения:** TAG-RU-10201. **Дата одобрения:** 23.04.2021. **Дата истечения:** 23.04.2023

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед началом ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.



ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru



Реклама



З.А. РАДЖАБОВА: «Нельзя быть идеальным врачом для каждого пациента»

*На вопросы журналиста отвечает
Замира Ахмедовна РАДЖАБОВА, к.м.н.,
доцент, научный сотрудник, заведующая
отделением опухолей головы и шеи
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.*

– Как вы пришли в медицину? Почему выбрали такую нелегкую специализацию, как онкология, к тому же опухоли головы и шеи?

– В нашем роду медиков немало. Сестра – врач, а по отцовской линии среди родственников пять врачей. В свое время мама поступила сразу в два вуза – в одном на медицинский факультет, в другом – на физико-математический. Прошла в оба института, но выбрала точные науки. Я же, еще учась в школе, знала, что буду врачом. Для поступления в Дагестанский медицинский институт требуется стаж работы санитаркой. Трудилась в Махачкале в отделении плановой и экстренной хирургии. Среди пациентов было много детей с онкологическими заболеваниями. Их очень трудно вести – и морально, и физически. Родители рядом, но ты не можешь объяснить им, что происходит с ребенком. И после лечебного факультета пошла работать во взрослую онкологию.

По совету старшего брата решила продолжить учебу в ординатуре в Санкт-Петербургском институте онкологии им. Н.Н. Петрова. Пришла на прием к профессору Алексею Степановичу Барчуку. Тогда он был заведующим отделением торакальной хирургии и главным онкологом Северо-Западного федерального округа.





Актуальное интервью

Замечательный торакальный хирург, его сейчас уже нет в живых, один из моих наставников. Он предложил мне остаться в его торакальном отделении. Работа сложная, операции непростые и длительные, очень тяжелая группа пациентов с дыхательной недостаточностью. Но направление показалось мне интересным. После ординатуры окончила аспирантуру у А.С. Барчука, защитила кандидатскую диссертацию. В этом же отделении помимо торакальной хирургии занимались меланомой кожи. А.С. Барчук и член-корреспондент РАН Роберт Иванович Вагнер были одними из основоположников направления и входили в Меланомную группу Всемирной организации здравоохранения по России. В нашем отделении также проходили лечение пациенты с опухолями головы и шеи. Р.И. Вагнер, возглавлявший это направление, в 1996 г. основал академическую группу опухолей головы и шеи. В 2006 г. А.С. Барчук передал бразды правления члену-корреспонденту РАН Евгению Владимировичу Левченко. Он и сейчас руководит работой торакального отделения. И у нас появилась группа больных раком пищевода.

Когда директором стал Алексей Михайлович Беляев, было внедрено много новых идей и направлений в развитии института, в том числе создано отдельное подразделение опухолей головы и шеи. В 2013 г. я стала его заведующей. Отделение достаточно сложное и тяжелое, хотя и небольшое – 33 койки. Мы проводим хирургическое лечение, химиотерапию, лучевую терапию. Контингент больных непростой. Эта группа пациентов нуждается в комбинированном лечении.

Многим я обязана А.С. Барчуку и Р.И. Вагнеру. Фанаты своего дела, они сыграли в моей жизни ключевую роль, привили ответственное отношение к профессии, желание интересно работать и профессионально развиваться.

– В вашем отделении достаточно молодой коллектив. И коллеги, и пациенты отмечают его организо-

ванность. Как вам удалось добиться единства в коллективе, слаженной работы? Ведь молодые врачи порой достаточно амбициозны, стремятся проявить характер.

– Когда формировалось отделение, мне было действительно трудно. Меня поддержал директор А.М. Беляев. Я начала работать в отделении вместе с двумя врачами, один из которых только окончил ординатуру и учился в аспирантуре, другой – в ординатуре. На мой взгляд, заведующий отделением должен понимать, что ему необходимо в работе, какого сотрудника он хотел бы видеть на том или ином месте. Понятно, что переделать людей невозможно, но обязательно надо понимать подчиненного и иметь к нему подход. Идеальных людей нет. У каждого свои недостатки и свои достоинства. Заведующий обязан найти общий язык с каждым сотрудником. Тогда любые проблемы легко решаются сообща.

Сотрудников в отделение я подбирала сама. Каждого врача и медсестру приглашала в кабинет: озвучивала свои требования и условия, интересовалась их желаниями.

Наш коллектив очень дружный, мы друг другу помогаем. Если у врача отделения появляется возможность обучиться новому, обязательно поддержу его. Я и сама учусь у молодых подчиненных: становлюсь старше, и они помогают мне идти в ногу с ними.

– Какие достижения отделения опухоли головы и шеи являются предметом вашей гордости? В чем вы и коллеги преуспели?

– С тех пор как мы отделились от торакального отделения, у нас, конечно, несколько изменилось направление в плане хирургических методов, возникли новые технологии, современные комбинированные методы лечения. В хирургии появилось челюстно-лицевое направление, мы работаем над восстановлением лица, делаем реконструкции костно-лицевого скелета.

Я специально обучалась пластической хирургии, получила сертификат. Пластическую хирургию в онкологии

продвигали и до меня доктора Анатолий Николаевич Голубев, Валентин Вадимович Анисимов, Александр Сергеевич Тарков, Марк Львович Гельфонд, Андрей Иванович Арсеньев, Николай Юрьевич Аристов. Я работала с ними в торакальном отделении. Они многому меня научили. Сегодня мы двигаемся дальше, совершенствуемся, успешно выполняем реконструкцию лица. Если отсутствуют костные структуры, восстанавливаем лицевой скелет, используя 3D-технологии. Проводим перемещение кожных лоскутов, активно занимаемся микрохирургией. Продолжаем тесно сотрудничать с торакальным отделением, поскольку выполняем операции у самой тяжелой группы больных с опухолями шейного отдела – пищевода и глотки. Удаляем органокомплекс на шее, делаем лимфодиссекцию и совместно с Е.В. Левченко восстанавливаем пищеводный путь, используя стебель желудка. Методики последней манипуляции разработаны вместе с торакальным отделением. У нас есть патенты на изобретение. При необходимости прибегаем к микрохирургическим технологиям. Одно из новшеств – применение CO₂-лазера при раннем раке гортани, раке полости рта, ротоглотки. Эта методика позволяет избавить пациентов от длительного лучевого лечения.

Если есть возможность эндоскопического доступа и резекции голосовой складки, используем ее либо удаляем опухоль изнутри.

Продолжаем также работать с пациентами с меланомой кожи головы и шеи. Знаю, что в других медицинских центрах имеются определенные сложности с выполнением биопсии сигнальных лимфатических узлов. У нас эта манипуляция поставлена на поток: проводим ее и при меланоме кожи, и при раке полости рта. Обучались сложному методу диагностики за границей. Сегодня иностранцы приезжают к нам, чтобы посмотреть, как мы работаем, и перенять опыт.

– С какими операциями, техниками и методами лечения ваше отделение ознакомит коллег на предстоящем



Актуальное интервью

форуме «Белые ночи» в секции «Опухоли головы и шеи»?

– У нас будет три рабочих дня. В секции по лечению меланомы глаза примет участие академик РАН Алевтина Федоровна Бровкина. В секциях по лечению рака слюнных желез и плоскоклеточного рака головы и шеи с докладами выступают академик РАМН Евгений Лхаматывич Чойнзонов и член-корреспондент РАМН Игорь Владимирович Решетов. На последней секции будут рассматриваться вопросы лечения пациентов с ранним раком гортани, в том числе CO₂-резекция гортани, будут представлены реконструктивные операции, а также комбинированные методы лечения. Планируем участвовать в криохирургической секции, поскольку возглавляем Школу криохирургии в России. Это школа по лечению пациентов с опухолями кожи, ротоглотки, почки, солитарными метастазами в костях. Вместе с профессором Георгием Георгиевичем Прохоровым мы проводим эту школу два-три раза в год в нашем институте.

– Участники форума «Белые ночи онкологии» с нетерпением ждут школу общения врача и пациента, уже получившую высокую оценку специалистов. Что вы приготовили на этот раз?

– Мы проводим мероприятие в этом формате уже второй год. Первая школа неожиданно получила отклик коллег. Честно говоря, не ожидали, что соберется такая большая аудитория – вебинар смотрели и слушали 400 человек. Мы не успели ответить на многие вопросы, поэтому решили провести вторую школу в рамках форума «Белые ночи». Но в июне будем рассматривать вопросы взаимоотношений и между самими врачами, и между пациентами, говорить о роли среднего медперсонала в жизни пациентов. В этой школе примут участие медсестры, психологи. Особое внимание уделим важному моменту – трудностям, подстерегающим доктора при разговоре с родственниками пациента.

Наверное, каждому врачу знакомы ситуации, когда не удается наладить контакт с больным. Он не выполняет врачебных рекомендаций, хотя доктор все подробно разъяснил на приеме. Врач не может подобрать слова, чтобы сообщить больному плохие новости. Бывает и так, что на доктора, который пытался помочь пациенту, а не навредить, подаются жалобы.

– Что делать онкологу в этот момент?

– Мы подсказем. На мой взгляд, мы нашли удачный формат. Рассмотрели две достаточно распространенные ситуации и по каждой сняли два видео: как врач должен общаться с пациентом и как не должен. Наглядно продемонстрировали правильный и неправильный сценарии разговора. Хороший доктор и плохой, говоря языком жанра. Пригласили для съемок профессионалов, но снимались в роликах мы сами – врачи. Затем психологи, психиатры и другие специалисты комментировали происходящее. Такая форма подачи проблемы вызывает у коллег желание обсудить ситуацию.

В 2021 г. мы представим новые ролики. Запланировано несколько докладов в этой же секции. Интересных тем много: как формировать контакт с пациентом, как сделать эффективной консультацию, каковы механизмы разрешения конфликта между врачом и пациентом, что делать, если врач утратил доверие пациента, как сообщать пациенту плохие новости, как врачу вести себя в ситуациях, когда пациент не согласен с диагнозом, испытывает болевой синдром, потерял вес, боится воздействия наркотических препаратов, столкнулся с косметическими дефектами, сложностями при глотании, дисфагией, удушьем, трахеостомией, что делать доктору, когда пациент его обманывает, если больной испытывает психологическую травму, у него возникли суицидальные мысли... Как видите, проблем много, и все актуальные.

Надеюсь, работа нашей секции вызовет живую дискуссию. Мы предусмотрели обмен мнениями. Уже

получено немало вопросов от коллег, они просят рассмотреть их на секции. Обязательно учтем пожелания.

– Как вы справляетесь с высокой загруженностью? Сталкиваетесь ли с проблемой эмоционального выгорания?

– Профессиональное выгорание есть у всех моих коллег. Когда кто-то говорит, что не страдает от стресса, думаю, он лукавит, потому что избежать его невозможно. Мне кажется, прежде всего онкологу надо постараться жить в согласии с самим собой. Нельзя ничего откладывать на потом. Как бы ты ни был загружен, надо стараться делать все сразу. С накопившимися проблемами одновременно справиться трудно. Самое главное – научиться отдыхать в выходные дни и во время отпуска и абстрагироваться, если невозможно избежать состояния, когда появляется злость и обида на коллег, пациентов, на весь мир. Но никто не виноват в том, что происходит с врачом, испытывающим переутомление. Понятно, что встречаются очень тяжелые больные, каждого из них приходится выслушивать и каждому как-то помогать. Тем не менее важно стараться не подпускать человека к себе слишком близко, не рассказывать пациенту о себе. Я этого никогда не делаю. Всем больным хочется узнать врача поближе, особенно когда тот много времени проводит с ними. С доктором, вызывающим симпатию, хочется подружиться, наладить личный контакт. Если пациенту это удается, доктор становится более доступным и менее защищенным. Я оперирую и детей – у меня есть детский сертификат. К каждому маленькому пациенту испытываешь безмерное сострадание. И порой очень трудно не переступить грань и не стать ребенку ближе. Если не позволять пациентам проникать в свой внутренний мир, с эмоциональным выгоранием легче справиться. Важно также понимать, что ты не можешь быть для каждого больного идеальным врачом. Поэтому, когда ты бессилён, приходится извиняться и отказывать в помощи. И этому мне тоже пришлось учиться. ☺



WHITE NIGHTS



Несмотря на эпидемию новой коронавирусной инфекции, каждый из нас продолжает заниматься своим делом — тщательно, настойчиво, хладнокровно, прекрасно зная, что он обязан выполнить задачу по снижению онкологической смертности, которая была поставлена Президентом РФ Владимиром Владимировичем Путиным.

*Беляев Алексей Михайлович, профессор,
директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова*

**VII Петербургский международный онкологический форум
«Белые ночи 2021»**

Больше чем онкология

220 часов
уникального научного
контента в прямом эфире

Сутки
в режиме
«живой хирургии»

forum-onco.ru
event@forum-onco.ru
Тел.: +7 (812) 439-95-82



ФГБУ
НМИЦ ОНКОЛОГИИ
им. Н.Н. Петрова
Минздрава России



¹ Бурятский
государственный
университет
им. Д. Банзарова,
Улан-Удэ

² Кубанский
государственный
медицинский
университет,
Краснодар

³ Республиканский
онкологический
диспансер,
Грозный

⁴ Онкологический
диспансер № 3,
Новороссийск

⁵ Республиканская
клиническая больница
им. Н.А. Семашко,
Улан-Удэ

Распространенность вируса папилломы человека высокого онкогенного риска среди женского населения Республики Бурятия

Т.Н. Чимитдоржиева, к.м.н.¹, А.М. Шматкова², Х.У. Ахматханов³,
М.Г. Леонов, д.м.н.⁴, О.Л. Ворошилова⁵, О.К. Хаташкеева⁵

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

Для цитирования: Чимитдоржиева Т.Н., Шматкова А.М., Ахматханов Х.У. и др. Распространенность вируса папилломы человека высокого онкогенного риска среди женского населения Республики Бурятия // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 15. С. 10–14.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-15-10-14

Цель – определить уровень инфицированности и частоту встречаемости различных генотипов вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска среди этнических групп женского населения Республики Бурятия.

Материал и методы. В исследование включено 1944 женщины, которые проживают в Республике Бурятия и которым в период 2017–2019 гг. проводилось тестирование на наличие генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Материалом для исследования служил соскоб эпителия цервикального канала. Обследуемые были разделены на две группы. В первую вошли представительницы бурятского этноса, во вторую – женщины европеоидной расы.

Результаты. Частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин на территории Бурятии составила 47,2%. Инфицированность среди женщин европеоидной группы была в 1,5 раза больше, чем среди женщин бурятского этноса (56,5 и 38,6% соответственно; $p \leq 0,05$). Наиболее высокий уровень инфицированности зарегистрирован в возрасте 15–40 лет. 16-й генотип ВПЧ преобладал у представительниц европеоидной расы. Отличительной чертой инфицированности ВПЧ женщин коренного этноса Республики Бурятия является значительная частота встречаемости ВПЧ генотипов 52, 51, 56, 58 – так называемых азиатских, свидетельствующих о географическом разнообразии генотипического спектра.

Заключение. При разработке мероприятий по созданию научно обоснованной программы скрининга рака шейки матки на отдельных территориях Российской Федерации необходимо учитывать частоту встречаемости различных генотипов ВПЧ, что позволит сделать выбор стратегии профилактики злокачественных новообразований шейки матки и вакцинопрофилактики обоснованным.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, вакцинопрофилактика, бурятский этнос

Введение

Рак шейки матки – заболевание, вызываемое вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска (ВОР) и передаваемое половым путем [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире в 2018 г. зарегистрировано 678 000 новых случаев рака шейки матки [2].

В настоящее время известно свыше 200 генотипов ВПЧ. По таксономии международного справочного центра International Human Papillomavirus Reference Center, 13 из них (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) относятся к группе ВОР и вызывают развитие рака шейки матки и кондиломы наружных половых органов [3, 4].



Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) выделяет 12 типов ВПЧ ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), которые способны потенцировать развитие рака и предраковых поражений различных локализаций: шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, пениса, шеи, гортани, ротовой полости [5]. В 70% случаев причиной возникновения злокачественных новообразований шейки матки являются генотипы 16 и 18 [3, 6]. Согласно данным эпидемиологических исследований, условно выделяют наиболее характерные «европейские» (16, 18, 31, 33, 45) и «азиатские» генотипы ВПЧ (52, 58, 59, 65) [7]. Следует отметить, что в разных странах 52-й и 58-й генотипы ВПЧ 20 лет назад встречались крайне редко или не встречались вообще. В настоящее время на их долю приходится от 5,7 до 30,8% [8].

Распространенность ВПЧ в мире составляет 11,7%. Наиболее высокий показатель распространенности зафиксирован в странах Карибского бассейна (35,4%), Восточной Африки (33,6%) и Восточной Европы (21,4%) [9]. Для стран и континентов характерна своя специфика в отношении распространенности различных генотипов ВПЧ, обуславливающих развитие рака шейки матки. Так, помимо известных 16-го и 18-го типов в Китае, Юго-Восточной Азии, Северной Африке встречаются 52-й и 58-й типы, Латинской Америке – 31-й, Мексике – 58-й, Южной Бразилии – 33-й и 58-й типы [10].

По данным Всемирной организации здравоохранения, из 311 000 ежегодно регистрируемых случаев смерти от рака шейки матки 85% приходится на развитые страны [11]. Согласно официальной государственной статистической отчетности в РФ (2018), высокий показатель смертности от рака шейки матки зарегистрирован в возрастных группах 15–39 лет (22,2%) и 40–54 года (11,9%). В указанных когортах имеет место и высокий уровень заболеваемости – 15–39 лет (20,4%) и 40–54 года (10,4%) [12].

Сказанное свидетельствует о том, что женщины молодого и трудоспособного возраста находятся в группе высокого риска заболевания раком шейки матки и должны максимально привлекаться к прохождению профилактических обследований. Частота инфицированности ВПЧ в разных регионах мира зависит от половозрастных характеристик, национального менталитета, особенностей полового поведения, уровня оказания медицинской помощи, ее доступности и др. Частота инфицированности и встречаемости различных генотипов ВПЧ ВОР среди многонационального населения России недостаточно изучена. В связи с этим исследование распространенности и разнообразия генотипов ВПЧ имеет огромное научно-теоретическое и клиническое значение для практического здравоохранения в аспекте разработки региональных программ скрининга и вакцинопрофилактики рака шейки матки. *Цель исследования* – определить уровень инфицированности и частоту встречаемости генотипов ВПЧ ВОР среди этнических групп женского населения Республики Бурятия.

Материал и методы

За период 2017–2019 гг. в исследование включено 1944 женщины, проходившие обследование на наличие ВПЧ ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Работа выполнена в иммунологическом отделе клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия. Среди обследованных были пациентки, обратившиеся для проведения ВПЧ-тестирования самостоятельно – 583 (30%) и по направлению врачей акушеров-гинекологов первичного медико-санитарного звена – 1361 (70%).

Критерии включения в исследование: получение добровольного информированного согласия на проведение тестирования, возраст от 15 до 70 лет, наличие регистрации или проживание в статусе мигранта в Республике Бурятия от трех лет, отсутствие беременности на момент исследования, владение русским языком. В исследование не включались оперированные в объеме экстирпации матки, беременные, не жившие половой жизнью, женщины со стриктурой влагалища, психическими заболеваниями, пороками развития половых органов (аплазия влагалища или матки), большие раком или предраковыми заболеваниями шейки матки (на момент тестирования), применявшие влагалищные лекарственные препараты, спермициды. Кроме того, критериями исключения были половая жизнь менее чем за семь дней до взятия материала и некачественно полученный биологический материал, не позволявший выполнить ВПЧ-тестирование.

Возраст обследованных составил от 15 до 70 лет. Средний возраст – $39,4 \pm 0,8$ года. Женщины были разделены на две группы. В первую вошли 928 представительниц бурятского этноса (средний возраст – $35,0 \pm 0,1$ года), во вторую – 1016 женщин европейской расы (средний возраст – $34,3 \pm 0,1$ года). С учетом того что возраст влияет на уровень инфицированности женского населения ВПЧ и может отразиться на результатах сравнительного анализа, нами проведена рандомизация обследованных двух групп по данному фактору. Женщины в возрасте от 21 до 50 лет в двух сравниваемых группах встречались практически с одинаковой частотой (93,1 и 95,2% соответственно).

ВПЧ-тестирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием тест-системы «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, РЗН 2017/6533 от 7 декабря 2017 г.) на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия). Материалом для исследования служил соскоб эпителия цервикального канала, полученный с использованием цитощетки. Рабочую часть цитощетки с клеточным материалом обрезали ножницами и помещали в пробирку с транспортной средой, содержащей муколитик (ТСМ). Статистическая обработка полученных результатов выполнялась на персональном компьютере типа IBMPC/AT с помощью пакета прикладных программ BioStat (2019) и электронных таблиц Excel. Различия в сравниваемых величинах считались статистически



достоверными при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

За период 2017–2019 гг. обследовано 1944 женщины на наличие ВПЧ генотипов ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Выявлено 916 (47,1%) ВПЧ-инфицированных. Частота инфицированности среди женщин европеоидной группы была в 1,5 раза выше, чем среди женщин бурятского этноса (56,5 и 38,6% соответственно; $p \leq 0,05$). Наиболее высокий уровень инфицированности зарегистрирован у женщин обеих групп в возрасте 15–40 лет, то есть в возрасте высокой сексуальной активности. Так, среди женщин европеоидной расы в возрастной группе 15–30 лет уровень инфицированности составил 31,3% ($n = 164$), в возрасте 31–40 лет – 46,0% ($n = 241$), среди представительниц бурятского этноса – 30,7% ($n = 120$) и 50,6% ($n = 198$) соответственно. Низкий уровень инфицированности ВПЧ ВОР зафиксирован у женщин в возрасте 61–70 лет: 1,0% ($n = 5$) в первой группе и 0,5% ($n = 2$) во второй (таблица).

Инфицированность женщин одним генотипом вируса составила 16,2% ($n = 314$), двумя и более генотипами – 31,0% ($n = 602$). Лидировал 16-й генотип ВПЧ с частотой встречаемости 4,5% ($n = 88$). При этом инфицированность среди женщин европеоидной группы составила 6,0% ($n = 56$), среди женщин бурятского этноса – 3,1% ($n = 32$) (почти в два раза меньше) (рисунк).

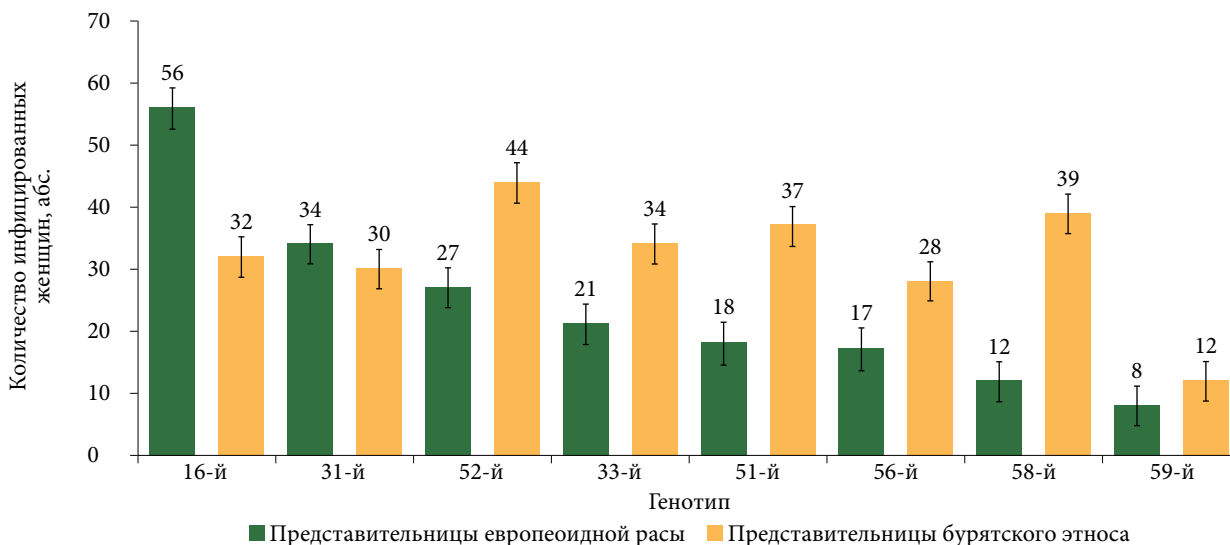
Следующим по частоте встречаемости был 52-й генотип вируса – 3,7% от общего числа обследованных ($n = 71$). При этом среди представительниц европеоидной расы инфицированных оказалось 27 (2,9% от этой группы обследованных), а среди женщин бурятской национальности – 44 (4,3%). Частота инфицированности 52-м генотипом ВПЧ среди коренного населения республики была в 1,5 раза выше, чем среди женщин европеоидной группы ($p \leq 0,05$). Если сравнить частоту встречаемости этих двух генотипов, можно отметить, что 16-й генотип имеет преимущественное распространение среди женщин европеоидной расы, а 52-й – среди коренного этноса.

31-й генотип ВПЧ диагностирован у 64 женщин (3,3% от общего числа обследованных). Уровень инфицированности им был примерно одинаковый в сравниваемых группах: 34 (3,7%) женщины европеоидной расы, 30 (2,9%) – азиатской ($p \geq 0,05$). ВПЧ 51-го типа выявлен у 55 (2,8%) женщин: у 37 (3,6%) буряток и 18 (1,9%) женщин европеоидной расы. То есть у буряток 51-й тип встречался в 1,9 раза чаще, чем среди женщин европеоидной расы ($p \leq 0,05$). Генотип 33 обнаружен у 55 (2,8%) обследованных. Среди женщин коренного этноса он встречался несколько чаще, чем среди женщин европеоидной расы, – 34 (3,3%) и 21 (2,3%) соответственно. Различия сравниваемых групп были статистически недостоверны ($p \geq 0,05$).

Обращает на себя внимание распределение остальных «пятидесятых» генотипов: 56-й генотип зарегистриро-

Инфицированность ВПЧ ВОР женщин европеоидной и азиатской расы по возрастным группам

Возраст, лет	Европеоидная раса, абс. (%)	Бурятский этнос, абс. (%)
15–30	164 (31,3)	120 (30,7)
31–40	241 (46,0)	198 (50,6)
41–50	106 (20,2)	67 (17,2)
51–60	8 (1,5)	4 (1,0)
61–70	5 (1,0)	2 (0,5)
Всего инфицированных, абс. (%)	524 (56,6)	392 (38,6)



Инфицированность генотипами ВОР ВПЧ женского населения Республики Бурятия



ван в 45 (2,3%) случаях, 58-й – в 42 (2,2%), 59-й тип – в 20 (1,0%) случаях. Примечательно, что эти генотипы, именуемые «азиатскими», чаще встречаются у женщин бурятского этноса. Так, в азиатской группе инфицированных 52-м генотипом было 44 (4,3%), среди европеоидной группы – 27 (2,9%) (в 1,5 раза больше; $p \leq 0,05$). 56-й генотип встречался у 28 (2,8%) и 17 (1,8%) женщин соответственно (в 1,6 раза чаще у женщин азиатской группы; $p \leq 0,05$), 58-й генотип – у 30 (3,0%) и 12 (1,3%) (в 2,3 раза чаще у женщин азиатской группы; $p \leq 0,05$), 59-й генотип – у 12 (1,2%) и 8 (0,9%) женщин соответственно (в 1,3 раза чаще у женщин азиатской группы; $p \geq 0,05$). Эти типы ВПЧ обладают высокой трансформирующей активностью и ответственны более чем за 95% случаев возникновения тяжелых интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки среди азиатской популяции женского населения [13].

Полученные данные свидетельствуют о преимущественной частоте встречаемости «азиатских» генотипов среди женского населения бурятского этноса. Однако следует отметить, что указанные генотипы ВПЧ, обнаруженные у женщин европеоидного этноса, могли происходить от смешанных браков, которых в многонациональной Бурятии немало.

Необходимо также отметить, что у обследованных были диагностированы генотипы ВПЧ 18, 45, 35, 39, 66, 68, но частота их встречаемости незначительна – всего 1,5–2,0%, что совпадает с данными аналогичных исследований, выполненных в Республике Бурятия ранее. Статистически значимых различий по частоте встречаемости этих генотипов среди двух групп обследованных не получено.

Вероятно, встречаемость определенных генотипов связана с генетическим разнообразием этносов в Республике Бурятия. Так, согласно данным научной литературы, в ряде стран Азии, соседствующих с Россией государствах, таких как Япония, Казахстан, Турция, Китай, Корея, имеет место высокая распространенность среди женского населения генотипов ВПЧ 51, 52, 53, 56, следующих за 16-м типом. В некоторых странах распространенность указанных генотипов превосходит таковую генотипа 16 [14–17]. В связи

с этим можно предположить, что генотипическое разнообразие ВПЧ у обследованных отражает большую схожесть по генотипам циркулирующих в женской популяции типов ВПЧ с азиатским регионом, чем европейским.

Результаты проведенного исследования и метаанализ научной литературы позволяют сделать вывод, что генотипы 51, 52, 58, 56, 59, обнаруженные в клеточном материале жительниц Бурятии, свидетельствуют об их преимущественном присутствии и принадлежности к азиатскому этносу. Надо полагать, что инфицированность ДНК ВПЧ ВОР связана с генофондом бурятского народа, имеющего многокомпонентное этногенетическое происхождение. По частоте встречаемости лидирует 16-й генотип ВПЧ (9,6%) (в частности, в ассоциации с другими генотипами ВПЧ). Показано, что женщины европеоидной расы более подвержены инфицированности этим генотипом, чем коренное население. Второе место занимает 52-й генотип (7,8%), третье – 31-й (7,0%). За ними следуют 33-й и 51-й генотипы (6,0%). На долю 56-го, 58-го и 59-го генотипов приходится менее 5%. Отличительной чертой распространенности генотипов ВПЧ среди женского населения Республики Бурятия являются «азиатские» типы: 31, 32, 51, 52, 56, 58, 59.

Заключение

Изучение региональных особенностей распространенности и частоты встречаемости генотипов вируса в разных географических зонах среди различных этнических групп населения имеет большое медико-социальное значение. При разработке мероприятий по созданию научно обоснованной программы скрининга рака шейки матки на отдельных территориях Российской Федерации необходимо учитывать частоту встречаемости различных генотипов ВПЧ, особенности национального менталитета, региональные условия функционирования первичной медико-санитарной помощи, акушерско-гинекологической и специализированной онкологической помощи. Это позволит сделать выбор стратегии профилактики злокачественных новообразований шейки матки и вакцинопрофилактики (выбор вакцины) обоснованным. ☺

Литература

1. Tam S., Fu S., Xu L. et al. The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: a systematic review and meta-analysis // J. Oral Oncol. 2018. № 1. P. 91–99.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // Int. J. Cancer. 2019. Vol. 144. № 8. P. 1941–1953.
3. Мирзоев А.С., Назурдинов А.Б., Турсунов Р.А., Азизов З.А. Эпидемиологические аспекты влияния вакцины против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки в глобальном масштабе и рекомендации по ее внедрению в Таджикистане // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18. № 3. С. 139–147.
4. Стуров Н.В., Суворцев В.В., Авдошина С.В. и др. Разнообразие современных методов детекции и типирования вируса папилломы человека // Трудный пациент. 2019. Т. 17. № 3. С. 44–46.
5. Заславский Д.В., Баринаева А.Н., Сыдинов А.А. и др. Стратегия профилактики папилломавирусной инфекции и ее проявлений в практике дерматовенеролога // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3. № 12. С. 20–24.



6. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R. et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 128. № 4. P. 927–235.
7. Клинышкова Т.В., Буян М.С., Самосудова И.Б. Инфекция шейки матки, ассоциированная с 52, 58 и 59-м типами вируса папилломы человека // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15. № 5. С. 10–14.
8. Dal Bello V., Spinillo A., Alberizzi P. et al. Time trends of human papillomavirus type distribution in Italian women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) // *Gynecol. Oncol.* 2009. Vol. 115. № 2. P. 262–266.
9. Nour N.M. Cervical cancer: a preventable death // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 2. № 4. P. 240–244.
10. Леонов М.Г., Шелякина Т.В. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. М.: Вузовская книга, 2012.
11. WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer // [www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) (дата обращения 15.12.2020).
12. Комарова Л.Е. Состояние проблемы ранней диагностики патологии шейки матки в настоящее время (обзор литературы) // *Онкогинекология*. 2018. № 1. С. 43–49.
13. Шевелева А.С. Вакцинопрофилактика рака шейки матки, вызванного вирусом папилломы человека // Сб. материалов II Международной научно-практической конференции «Приоритеты мировой науки: эксперимент и научная дискуссия». Кемерово, 2019. С. 56–59.
14. Azuma Y., Kusumoto-Matsuo R., Takeuchi F. et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 44. № 10. P. 910–917.
15. Aimagambetova G., Azliyati A. Epidemiology of HPV infection and HPV-related cancers in Kazakhstan: a review // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018. Vol. 19. № 5. P. 1175–1180.
16. Kulhan M., Kulhan N.G., Seven Y. et al. Estimation of the prevalence and distribution of HPV genotypes and identification of related risk factors among Turkish women // *Contemp. Oncol. (Pozn.)*. 2017. Vol. 21. № 3. P. 218–223.
17. Lu S., Cong X., Li M. et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotypes in HPV-infected women in Beijing, China // *J. Med. Virol.* 2015. Vol. 87. № 3. P. 504–507.

Prevalence HPV High Carcinogenic Risk Among the Women Population of the Republic of Buryatia

T.N. Chimitdorzhiev, PhD¹, A.M. Shmatkova², Kh.U. Akhmatkhanov³, M.G. Leonov, PhD⁴, O.L. Voroshilova⁵, O.K. Khatashkeyeva⁵

¹ D. Banzarov Buryat State University, Ulan-Ude

² Kuban State Medical University, Krasnodar

³ Republican Oncological Dispensary, Grozny

⁴ Oncological Dispensary № 3, Novorossiysk

⁵ N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude

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

The aim of the study was to determine the level of infection and the frequency of occurrence of various genotypes of HPV of high carcinogenic risk (HCR) among the ethnic groups of the female population of the Republic of Buryatia.

Material and methods. The study included 1,944 women living in the Republic of Buryatia, who in the period 2017–2019. testing was carried out for the presence of HPV HCR genotypes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). The material for the study was scraping of the epithelium of the cervical canal. The subjects were divided into two groups: the first group – representatives of the Buryat ethnic group and the second group – the Caucasian race.

Results. The incidence of HPV HCR in women in Buryatia was 47.2%. The frequency of infection among women of the Caucasian group was 1.5 times higher than that of women of the Buryat ethnic group (56.5 and 38.6%, respectively, $p \leq 0.05$). The highest infection rate was registered at the age of 15–40 years, at the age of high sexual activity. The dominant prevalence among them was the 16th HPV genotype, which prevailed among the Caucasians. A distinctive feature of HPV infection in women of the indigenous ethnic group of the Republic of Buryatia is a significant frequency of occurrence of HPV 52, 51, 56, 58 genotypes, the so-called ‘Asian’, indicating the geographical diversity of the genotypic spectrum.

Conclusion. When developing measures to create a scientifically grounded screening program for cervical cancer in certain territories of the Russian Federation, it is necessary to take into account the frequency of occurrence of various HPV genotypes, which will help to justify the choice of a strategy for the prevention of cervical malignant neoplasms, especially vaccine prophylaxis.

Key words: human papillomavirus, cervical cancer, vaccine prevention, Buryat ethnos



**ЕВРАЗИЙСКИЙ
ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ
ФОРУМ** EURASIAN
ORTHOPEDIC
FORUM

**25–26 ИЮНЯ
2021 ГОДА
МОСКВА
СКОЛКОВО**

Участники из 90 стран мира, 11 направлений научной программы, обмен лучшим клиническим опытом, доклады и мастер-классы, обзор достижений ведущих медицинских производителей.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПОСЕТИТЬ СРАЗУ НЕСКОЛЬКО МЕРОПРИЯТИЙ НА ОДНОЙ ПЛОЩАДКЕ!

- **БИЗНЕС-ФОРУМ ЕОФ** с обсуждением экономики доказательной медицины, телемедицины, юридической защиты врачей, производства и внедрения современных медицинских изделий.

- **ФАРМКОНГРЕСС ЕОФ** — вопросы фармакотерапии в травматологии и ортопедии, проблемы производства новых препаратов, регулирование обращения медизделий в травматологии.

- **ВЫСТАВКА ЕОФ** — 15 000 м², более 200 экспонентов, новейшие достижения в области медицинского оборудования и изделий.

Специальные секции форума:

- Форум Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG)
- Секция Международного сообщества травматологов АО Trauma
- Секция Международной ассоциации спинальных хирургов АО Spine
- Секция Ассоциации по изучению и применению метода Илизарова (A.S.A.M.I.)

Обзор новейших операционных техник, секция по биотехнологиям в травматологии и ортопедии, вопросы микрохирургии кисти и стопы, артроскопии и эндопротезирования крупных суставов, конференция по спинальной хирургии, проблемы костной патологии, борьба с инфекциями в травматологии и ортопедии, вопросы анестезиологии в операционном и постоперационном периодах, вопросы детской ортопедии, место ортопедии в лечении политравмы.

Приглашаем к участию врачей — травматологов-ортопедов, анестезиологов-реаниматологов, онкологов, фармацевтов, а также специалистов в области медицинского оборудования, фармации, экономики и юриспруденции медицины и биотехнологий.

ПОДРОБНОСТИ И БИЛЕТЫ НА WWW.EOFORUM.RU



¹ Республиканский онкологический диспансер, Грозный

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

⁴ Онкологический диспансер № 3, Новороссийск

Использование самозабора влагалищного содержимого для повышения эффективности скрининга рака шейки матки в Чеченской Республике

Х.У. Ахматханов¹, А.М. Шматкова², А.С. Артемьева, к.м.н.³, М.Г. Леонов, д.м.н.⁴

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

Для цитирования: Ахматханов Х.У., Шматкова А.М., Артемьева А.С., Леонов М.Г. Использование самозабора влагалищного содержимого для повышения эффективности скрининга рака шейки матки в Чеченской Республике // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 15. С. 16–18. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-15-16-18

Цель – оценить возможности способа самозабора в повышении эффективности скрининга рака шейки матки среди женского населения Чеченской Республики.

Материал и методы. Проведен комбинированный скрининг, обследовано 1803 женщины. В группе риска выполнены традиционное цитологическое исследование, кольпоскопия, гистологическое исследование биопсийного материала.

Результаты и обсуждение. Охват скринингом составил 79,2%, чувствительность метода самозабора – 71,4%, специфичность – 99,4%, достоверность – 93,6%, предиктивное значение положительного результата – 88,2%, предиктивное значение отрицательного результата – 98,2%. Выявляемость предраковой патологии и рака шейки матки – 13,3 на 1000 обследуемых, в группе риска – 64,1 и 8,4 соответственно.

Заключение. Полученные результаты следует использовать при разработке научно обоснованной программы профилактики рака шейки матки в Чеченской Республике.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, способ самозабора

Введение

Основной причиной недостаточной эффективности скрининга рака шейки матки является низкий охват женского населения при его проведении. У многих женщин, проживающих в отдаленных районах, из-за больших расстояний и транспортных расходов доступ к медицинским учреждениям ограничен. Немаловажное значение в организации скрининга имеет менталитет населения [1]. Как показывают результаты зарубежных исследований, 30% женщин, приглашенных на скрининговое обследование, не участвуют в нем. Именно у 65% указанного контингента впоследствии диагностируются злокачественные опухоли [2–4]. Известны и другие причины, по которым женщины не участвуют в скрининге: неприятные ощущения, связанные с гинекологическим осмотром, отсутствие времени, боязнь обнаружения рака. В настоящее время существует способ самозабора влагалищного содержимого, позволяющий значительно повысить охват женского населения скрининговым обследованием [5, 6].

Цель – оценить возможности метода самозабора в повышении эффективности скрининга рака шейки матки среди женского населения Чеченской Республики.

Материал и методы

Исследование проведено на территории Чеченской Республики в двух сельских горных районах – Шаройском и Итум-Калинском. Обследовано 1803 женщины. Биологический материал (влагалищное содержимое) для ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии женщины получали самостоятельно (метод самозабора) в домашних условиях с помощью одноразового устройства Qvintip (производитель Aprovix AB, Швейцария) (рисунок). В Российской Федерации устройство зарегистрировано в 2019 г. В пробирку для транспортировки клеточного материала из влагалища, полученного женщиной самостоятельно, предварительно добавляли 2 мл питательной среды 199. Это позволило сохранять клеточный материал до шести суток при температуре +4 °С и использовать его в дальнейшем



для исследования. С женщинами, участвовавшими в скрининге, проведен инструктаж по правилам получения материала и подписано информированное согласие.

Для выполнения ВПЧ-тестирования на наличие типов высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) использовалась диагностическая система careHPV. На основании результатов тестирования оценивали частоту инфицированности женского населения Чеченской Республики ВПЧ. Жидкостная цитология выполнялась на процессорах Prep Mate и Prep Stain. Оценка результатов цитологического исследования проводилась в соответствии с классификацией Bethesda System (2014).

Среди 359 женщин, включенных в группу риска (ВПЧ-инфицированные и/или с цитологической патологией), проводили обследование на базе Республиканского онкологического диспансера, включавшее осмотр онкогинеколога, традиционное цитологическое исследование, кольпоскопию, по показаниям биопсию шейки матки и cureтаж цервикального канала шейки матки, гистологическое исследование.

В независимой научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» проанализированы 29 цитологических препаратов, полученных методом жидкостной цитологии, 32 – традиционным методом и 96 гистологических (в случае диагностики интраэпителиальных плоскоклеточных неоплазий и рака). При оценке результатов скринингового обследования учитывались только истинно положительные результаты, подтвержденные в данной лаборатории.

В заключение исследования для метода самозабора влагалищного содержимого оценен охват женского населения скрининговым обследованием, рассчитаны чувствительность, специфичность, достоверность, прогнозирование положительного и отрицательного результатов.

Результаты и обсуждение

Возраст обследуемых колебался от 25 до 65 лет (средний возраст – $42,5 \pm 0,6$ года). По возрастным группам женщины распределились следующим образом: 25–30 лет – 21,5%, 31–35 – 14,1%, 36–40 – 12,0%, 41–45 – 14,0%, 46–50 – 13,0%, 51–55 – 11,0%, 56–60 – 8,4%, 61–65 лет – 6,0%. В репродуктивном возрасте от 25 до 45 лет находилось 1084 (60,1%) женщины. Охват скрининговым обследованием женского населения составил 79,2%.

Из 1803 обследуемых у 359 (21,3%) во влагалищном содержимом выявлено наличие ВПЧ высокого онкогенного риска. Среди них чаще встречались нерожавшие женщины по сравнению с общей группой обследуемых (31 (8,6%) и 117 (6,5%) соответственно). Процент инфицированности ВПЧ среди женщин, не проходивших (до включения в исследование) скрининг в смотровом кабинете в течение шести лет и более, был выше, чем среди женщин, регулярно проходящих профилактическое обследование (27,9 и 14,6% соответственно; $p \leq 0,05$). Уровень инфицированности ВПЧ среди



Устройство Qvintip

женского населения Чеченской Республики был значительно ниже мирового. Этот факт можно объяснить особенностями полового поведения и менталитета в республике.

Методом жидкостной цитологии диагностированы ASCUS (плоский эпителий с признаками атипии (злокачественности) неясного значения) – у девяти женщин, LSIL (плоский эпителий, интраэпителиальные изменения низкой степени) – у двух, HSIL (интраэпителиальные изменения высокой степени) – у трех, плоскоклеточная карцинома – у двух, аденокарцинома – у одной женщины.

По результатам обследования, проведенного в республиканском диспансере, в группе риска находилось 359 человек (ВПЧ-инфицированные и женщины с цитологической патологией, установленной с помощью жидкостной цитологии). Традиционным цитологическим методом диагностированы: ASCUS – шесть случаев, LSIL – три, HSIL – 11, плоскоклеточная карцинома – два, аденокарцинома – один случай.

Различия в уровне диагностики в сравниваемых цитологических методах объясняются тем, что при традиционном исследовании материал получали только у ВПЧ-инфицированных и у женщин с цитологической патологией, диагностированной методом жидкостной цитологии (группа риска – 359 человек), а не у всех женщин, принявших участие в скрининге ($n = 1803$). Методом самозабора женщины самостоятельно получали клеточный материал из влагалища, а при традиционном способе – врач-онкогинеколог из влагалищной порции и цервикального канала прицельно с использованием специальных инструментов. Необходимо отметить, что в отсутствие изменений в цитограмме и при наличии опухолевого процесса (подтвержденного гистологически) в 100% случаев ВПЧ-тест был положительным.

Результаты гистологического исследования биопсийного материала: псевдоэрозия – 108 случаев, лейкоплакия – шесть, полип цервикального канала – два, LSIL – шесть, HSIL – 15 (в том числе *carcinoma in situ*), плоскоклеточный ороговевающий рак – два и аденокарцинома – один случай.



При использовании метода жидкостной цитологии и классического цитологического метода имели место два ложноположительных результата, шесть ложноотрицательных при методе самозабора и четыре при традиционном цитологическом исследовании.

Эффективность использования метода самозабора при проведении скрининга рака шейки матки составила: чувствительность – 71,4%, специфичность – 99,4%, достоверность – 93,6%, предиктивное значение положительного результата – 88,2%, предиктивное значение отрицательного результата – 98,2%. Выявляемость предраковой патологии и рака шейки матки – 13,3 на 1000 обследуемых, в группе риска – 64,1 и 8,4 соответственно.

Заключение

В Чеченской Республике на протяжении нескольких лет отсутствуют случаи активной (профилактической) вы-

являемости рака шейки матки и регистрируется низкий уровень охвата скрининговым обследованием. С учетом этого, а также особенностей менталитета населения метод самостоятельного забора биологического материала (влагищного содержимого) для комбинированного исследования (ВПЧ-тестирование и жидкостная цитология) считается оптимальным при проведении организованного скрининга. Это позволяет охватить значительную часть женского населения обследованием, снизить экономические затраты, грамотно использовать имеющийся кадровый потенциал медицинских работников и повысить уровень диагностики предраковой патологии и ранних стадий злокачественных новообразований шейки матки. Организаторам здравоохранения и онкологам следует учесть полученные результаты при разработке научно обоснованной программы профилактики рака шейки матки в Чеченской Республике. ☺

Литература

1. Комарова Л.Е., Уразо Л.Н. Состояние проблемы ранней диагностики патологии шейки матки в настоящее время (обзор литературы) // Онкогинекология. 2018. № 1. С. 43–49.
2. Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Грецова О.П. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. № 1. С. 36–41.
3. Леонов М.Г., Мурашко Р.А., Ахматханов Х.У. и др. Скрининг и цитологическая диагностика рака шейки матки. Пособие для врачей. Краснодар, 2018.
4. Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Г., Козаченко В.П. и др. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста // Онкогинекология. 2013. № 1. С. 35–42.
5. Гагагаева З.М., Узденова З.Х., Зеленова О.В. Оценка информативности региональной скрининговой программы по выявлению патологии шейки матки // Акушерство и гинекология. 2019. № 7. С. 98–102.
6. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // Int. J. Cancer. 2004. Vol. 111. № 2. P. 278–285.

The Use of Vaginal Content Self-Sampling to Increase the Efficiency of Cervical Cancer Screening in the Chechen Republic

Kh.U. Akhmatkhanov¹, A.M. Shmatkova², A.S. Artemyeva, PhD³, M.G. Leonov, PhD⁴

¹ Republican Oncological Dispensary, Grozny

² Kuban State Medical University, Krasnodar

³ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg

⁴ Oncological Dispensary № 3, Novorossiysk

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

The objective of the research is to evaluate the specificity of self-sampling method in order to increase the efficiency of cervical cancer screening in the Chechen Republic.

Material and methods. 1803 women in two rural mountainous regions of the Chechen Republic: Sharoisky and Itum-Kalinsky were examined during the combined screening (HPV testing and liquid cytology) where the self-sampling method was applied. The traditional cytological examination, colposcopy, histodiagnosis of biopsy material were delivered in high risk group (359 patients both HPV-infected and with cytological pathology). Screening coverage of the female population is calculated and the efficiency of the self-sampling method is determined.

Results and discussion. Screening coverage has been 79,2%, self-sampling method sensitivity – 71,4%, specificity – 99,4%, accuracy – 93,6%, predictive value of a positive result – 88,2%, predictive value of a negative result – 98,2%. The detection rate of precancerous pathology and cervical cancer is 13.3 per 1,000 examined, and in the risk group are 64.1.

Conclusion. The obtained results should be used for the development of the scientifically based cervical cancer preventing programme in the Chechen Republic.

Key words: cervical cancer, screening, self-sampling method



IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

20-24 сентября 2021

Гибридный формат (очно и онлайн)



- Онкогинекология
- Онкомаммология
- Онкоиммунология
- Онкоурология
- Колоректальный рак
- Опухоли панкреатодуоденальной области
- Опухоли костей и мягких тканей
- Опухоли головы и шеи
- Нейроонкология
- Эндоонкология
- Меланома
- Правовые аспекты в онкологии
- Опухоли легкого, пищевода и желудка
- Интенсивная терапия и реанимация
- Фармакоэкономика в онкологии
- Гематология
- Сестринское дело в онкологической практике
- Эндоскопическая диагностика и хирургия
- Симуляционное обучение
- Сопроводительная терапия онкологических больных
- Абдоминальная онкохирургия
- Лучевая терапия в онкологии
- Радиофармпрепараты в диагностике онкологических заболеваний
- Медицинская визуализация
- Химиотерапия и комбинированное химиолучевое лечение
- Брахитерапия и радионуклидная терапия
- Протонная и ионная терапия
- Интервенционная радиотерапия
- Радиационная гигиена и лучевая безопасность
- Фотодинамика в онкологии
- Эндоваскулярная хирургия в онкологии
- Лучевая диагностика в онкологии
- Вопросы стадирования
- Частная онкология
- Пациентская секция
- Генетика эндокринных опухолей
- Онкоэндокринология и аутоиммунные заболевания
- Непрерывное медицинское образование

Организаторы



АОР | Ассоциация
Онкологов
России



АДИОР



РАТРО



По вопросам участия обращайтесь: Валерия Карева, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 290
E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru

Реклама

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

² Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Эндокринная терапия рака молочной железы: канцерогенные эффекты тамоксифена

А.Ю. Горяинова^{1,2,3}, А.И. Стукань, к.м.н.^{2,3}, С.В. Мурашко², С.В. Шаров, к.м.н.^{2,3}, А.А. Мещеряков, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Алла Юрьевна Горяинова, mashelueva@yandex.ru

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко С.В. и др. Эндокринная терапия рака молочной железы: канцерогенные эффекты тамоксифена // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 15. С. 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-15-20-24

Основным антиэстрогенным препаратом для лечения больных гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ) на протяжении многих десятилетий остается тамоксифен. Применение этого селективного модулятора эстрогеновых рецепторов при РМЖ обусловлено конкурентным связыванием с рецептором эстрогена. Между тем, несмотря на доказанную антиэстрогенную активность, тамоксифен характеризуется рядом побочных эффектов, в частности вызывает патологическую пролиферацию эндометрия, включая полипы, гиперплазию и рак тела матки. В статье проанализированы канцерогенные свойства тамоксифена. Необходимы дальнейшие исследования возможности персонализированного подхода к эндокринной терапии РМЖ тамоксифеном в целях снижения риска развития патологических пролиферативных процессов эндометрия. Выделение групп высокого риска развития патологии эндометрия может способствовать снижению риска возникновения серьезных нежелательных явлений на фоне терапии тамоксифеном.

Ключевые слова: рак молочной железы, эндокринная терапия рака, тамоксифен, адъювантная терапия, рак эндометрия

Введение

В настоящее время тамоксифен является стандартом лечения гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ) у женщин с сохраненной функцией яичников. На фоне пятилетнего приема препарата риск рецидива снижается на 41%, риск смерти от РМЖ – на 34%. В то же время тамоксифен эффективен при метастатическом РМЖ в пре-, пери- и постменопаузе [1, 2]. Тамоксифен долгое время считался безопасным лекарственным средством с небольшим количеством серьезных побочных эффектов. Однако впоследствии выяснилось, что длительное применение препарата в целях адъювантной терапии РМЖ опасно развитием вторичных злокачественных новообразований. Природа гормональной активности тамоксифена сложна и зависит от многих факторов, в том числе особенностей органа-мишени, уровней эндогенных эстрогенов и фармакогенетики. В основе противоопухолевого действия препарата лежит процесс образования комплекса с эстрогеновым рецептором. Это в свою очередь приводит к угнетению пролиферации опухолевых клеток и, как следствие, уменьшению вероятности рецидивирования и метастазирования гормонозависимой опухоли молочной железы. Установлено, что, несмотря на снижение риска рецидива гормонопозитивного РМЖ, а также риска развития контралатерального РМЖ, тамоксифен увеличивает риск развития опухолей других локализаций более чем

в четыре раза. Сказанное особенно актуально для пациенток в постменопаузе, для которых прием тамоксифена в течение пяти лет и более ассоциируется с развитием рака и саркомы матки, характеризующихся неблагоприятным прогнозом [3].

Механизмы тамоксифен-ассоциированного канцерогенеза

Тамоксифен-ассоциированный канцерогенез основан на его эстрогеном, эпигенетическом и генотоксическом влиянии. Эстрогенный механизм характеризуется стимуляцией пролиферации клеток эндометрия, экспрессирующих атипичные варианты рецептора эстрогенов альфа, а также мембранного рецептора GPR30 (GPER, GPER1), активирующего G-белки [4, 5]. Тамоксифен способен оказывать стимулирующее действие на рост клеток при патологии эндометрия за счет частичного агонизма рецепторов эстрогенов альфа или через GPER1, который сверхэкспрессируется после длительного лечения тамоксифеном [5]. Этот процесс способствует активации MMP-2/9, что приводит к трансактивации EGFR. Рецептор GPER также может последовательно активировать MAPK и PI3K/Акт, вызывая экспрессию нескольких генов, связанных с выживанием, пролиферацией, дифференцировкой, миграцией и инвазией клеток. Скорее всего посредством данного механизма реализуется эстрогеноподобный эффект тамоксифена [6].

В научной литературе уже появились данные о корреляции продолжительности гормонотерапии тамоксифеном и экспрессии GPER. Кроме того, тамоксифен способствует ремоделированию цитоскелета и миграции клеток рака эндометрия [7].

Эпигенетический механизм основан на способности тамоксифена вызывать гиперметилирование промотора MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы). В результате формируются мутации K-RAS и P53, обуславливающие неблагоприятный прогноз течения опухолей, развившихся на фоне приема тамоксифена [4]. Высоочастотные мутации P53, которые выступают в качестве промоуторов генов-драйверов спорадических злокачественных новообразований (PTEN и K-RAS), связаны с изменениями в ДНК в виде микросателлитной нестабильности [8].

Данные о том, что P53-положительные опухоли эндометрия встречаются чаще в группе пациенток, получающих тамоксифен (31,4 против 18,2%; $p = 0,05$), и реже экспрессируют рецепторы эстрогена (60,8 против 26,2%; $p \leq 0,001$), подтверждают эпигенетический механизм тамоксифен-индуцированного канцерогенеза [9]. Тем не менее не исключено, что преимущество в росте и пролиферации имеют клетки эндометрия с уже существующими мутациями [10]. Это объясняет тот факт, что женщины в постменопаузе и женщины с типичными факторами риска, включая ожирение, подвержены более высокому риску развития тамоксифен-ассоциированного рака эндометрия, чем женщины в пременопаузе без факторов риска.

Генотоксический механизм канцерогенного действия тамоксифена основан на образовании производных аддуктов ДНК [4]. Тамоксифен является пролекарством, которое при попадании в организм расщепляется до активных метаболитов N-десметил-тамоксифена, 4-гидрокси-N-десметил-тамоксифена (эндоксифен) и 4-гидрокси-тамоксифена с участием системы цитохрома P450 (CYP) [11]. В ряде исследований в эндометрии обнаруживались полиморфные формы P450, способные генерировать реактивные метаболиты тамоксифена, которые связываются с ДНК в эндометрии, вызывая генотоксический эффект и соответственно провоцируя развитие рака эндометрия [12].

Результаты исследований противоречивы. Анализ аддуктов ДНК в тканях эндометрия женщин с РМЖ, принимающих тамоксифен в качестве эндокринной терапии, не показал убедительных результатов. Образование аддуктов ДНК в тканях эндометрия было обнаружено на крайне низких уровнях и только у единичных пациентов [10]. Однако S. Shibutani и соавт., а также E.A. Martin и соавт. удалось обнаружить в эндометрии женщин, получавших терапию тамоксифеном, вещества, идентифицированные как транс- и цис-эпимеры R-(N2-дезоксигуанозинил) тамоксифена [13, 14]. Такие реактивные метаболиты могут выявляться в тканях эндометрия, миометрии и молочной железы в небольших количествах даже после однократного приема тамоксифена [15].

Таким образом, описанные механизмы свидетельствуют о том, что тамоксифен является канцерогеном, потенциально способным повышать риск развития метахронных опухолей.

Данные клинических исследований

Частота развития рака эндометрия на фоне пятилетнего применения тамоксифена не превышает 0,3% [16]. Тем

не менее, согласно некоторым данным, больные раком эндометрия, индуцированным тамоксифеном, могут иметь более низкие показатели выживаемости [9].

Первые исследования канцерогенного действия тамоксифена на эндометрий появились в конце 1980-х гг., но то были единичные наблюдения или анализ относительно небольших групп больных.

V. Fisher и соавт. в 1998 г. опубликовали данные исследования NSABP-P-1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study) в отношении химиопрофилактики РМЖ. В исследовании тамоксифен снижал риск развития РМЖ почти на 50% у 13 388 рандомизированных женщин (умеренно высокого риска) и в то же время увеличивал риск развития рака эндометрия (отношение рисков (ОР) 2,53; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,35–4,97). Повышенный риск развития рака эндометрия имел место преимущественно у женщин в возрасте 50 лет и старше. Во всех наблюдениях рак эндометрия в группе тамоксифена был выявлен на стадии I, случаев смерти от рака эндометрия не зарегистрировано. В данном исследовании не отмечалось увеличения частоты выявления рака печени, опухолей толстой кишки, яичников или других локализаций [17].

В рандомизированном исследовании ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter), включавшем 12 894 больных РМЖ, при десятилетнем периоде лечения тамоксифеном также отмечалось увеличение риска развития рака эндометрия (ОР 1,74). Кумулятивный риск развития рака эндометрия в течение 5–14 лет составил 3,1%, риск смерти – 0,4% для женщин, которым была назначена пролонгированная терапия тамоксифеном. В контрольной группе аналогичные показатели составили 1,6 и 2% соответственно (абсолютное увеличение смертности 0,2%). Но в целом клиническое преимущество пролонгированного применения тамоксифена с точки зрения эффективности лечения РМЖ оказалось существенно выше риска побочных эффектов. Максимальную пользу от пролонгированного приема тамоксифена в виде снижения риска смерти от РМЖ на 2,8% получили пациентки в пременопаузе. У них зафиксирован несоизмеримо более низкий риск смерти от рака эндометрия (0,4% у женщин, принимавших тамоксифен десять лет, 0,2% – у тех, кто принимал тамоксифен пять лет) [18].

Увеличение частоты развития рака эндометрия также стало наиболее серьезным побочным эффектом длительного лечения тамоксифеном в исследовании aTTom (adjuvant Tamoxifen – To offer more?). Всего в исследовании участвовало 6934 больных. Анализ результатов исследования проводился дважды: в 2008 и 2013 гг. Первая оценка частоты развития рака эндометрия показала двукратное увеличение показателей при десятилетнем приеме тамоксифена по сравнению с пятилетним (76 против 35 случаев соответственно) [19]. По результатам второго анализа зарегистрировано 102 случая рака эндометрия при десятилетнем лечении и 45 случаев – при пятилетнем (ОР 2,2). Таким образом, при десятилетнем периоде использования препарата риск смерти возрастал ($p = 0,02$). Смерть от рака эндометрия зафиксирована у 37 (1,1%) и 20 (0,6%) больных соответственно [20]. Очевидно, что продолжительность терапии тамоксифеном достоверно влияет на риск развития рака эндометрия.

В крупном исследовании STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene), проведенном группой по изучению рака мо-

лочной железы и колоректального рака NSABP, 19 747 женщин в постменопаузе (средний возраст – 58,5 года) с повышенным риском развития РМЖ получали перорально тамоксифен (20 мг/сут) или антиэстроген ралоксифен (60 мг/сут) в течение пяти лет. В группе больных, принимавших тамоксифен, случаев рака эндометрия зарегистрировано больше, чем в группе ралоксифена (ОР 0,62; 95% ДИ 0,35–1,08). Ежегодная заболеваемость раком тела матки составила 1,99% при приеме тамоксифена и 1,25% при использовании ралоксифена (ОР 0,62; 95% ДИ 0,35–1,08). Кумулятивная заболеваемость в течение семи лет составила 14,7% в группе тамоксифена и 8,1% в группе ралоксифена ($p = 0,07$). При этом гиперплазия эндометрия, фактор риска развития рака эндометрия, встречалась гораздо чаще в группе тамоксифена, причем разница была статистически значимой (ОР 0,16; 95% ДИ 0,09–0,29). Пациенток, перенесших гистерэктомию по причинам, не связанным со злокачественным новообразованием, в группе ралоксифена было значительно меньше (ОР 0,39; 95% ДИ 0,30–0,50). Примечательно, что в исследовании не описаны клинические исходы гиперплазии эндометрия. Более того, не зафиксировано повышения риска ее трансформации в рак эндометрия. При этом различие между группами пациенток, подвергшихся гистерэктомию по причинам, не связанным с опухолью, вероятно, привело к недооценке истинного риска развития патологии тела матки, ассоциированного с тамоксифеном, и уменьшению значимости различий между группами [21, 22].

В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование IBIS-I было включено 7154 женщины как в пременопаузе, так и в постменопаузе в возрасте 35–70 лет с повышенным риском развития РМЖ. Установлено, что риск развития рака эндометрия возрастал в группе тамоксифена по сравнению с группой плацебо в течение первых пяти лет наблюдения (ОР 3,76; 95% ДИ 1,20–15,56). Однако после прекращения лечения риск развития рака эндометрия снижался до нормы (для 5–10-летнего наблюдения ОР 0,64; 95% ДИ 0,21–1,80; для периода наблюдения ≥ 10 лет ОР 1,40; 95% ДИ 0,38–5,61) [23]. Таким образом, кумулятивный канцерогенный эффект тамоксифена очевиден.

Несмотря на некоторую неуверенность в данных о гинекологической токсичности в описанных исследованиях, риск развития рака тела матки можно считать серьезным нежелательным эффектом терапии тамоксифеном. В метаанализе, включавшем 32 исследования тамоксифена в качестве эндокринотерапии РМЖ ($n = 52\,929$), относительный риск развития рака эндометрия у женщин, получавших тамоксифен, составил 2,7 по сравнению с пациентками контрольной группы (ОР 2,70; 95% ДИ 1,94–3,75). Развитие рака эндометрия зафиксировано у больных в 23 исследованиях. Всего зарегистрировано 185 случаев рака эндометрия за средний период наблюдения 5,4 года. Наибольшему риску подвергались пациентки в постменопаузе. Изучение риска развития опухолей других локализаций, кроме РМЖ и рака эндометрия, не показало статистически значимой роли тамоксифена (ОР 1,04; 95% ДИ 0,92–1,17). Согласно данным 16 исследований, небольшое статистически значимое увеличение риска развития опухолей выявлено в отношении желудочно-кишечного тракта (ОР 1,31; 95% ДИ 1,01–1,69). В остальных исследованиях, в том числе единственном крупнейшем испытании (NSABP P-1), не сообщалось о существенном увеличении риска развития опухолей желудочно-кишечного тракта [24].

Один из последних крупных метаанализов S. Mocellin и соавт. был посвящен оценке эффективности химиопрофилактики у 50 927 женщин с повышенным риском развития РМЖ. Ученые проанализировали результаты использования селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (тамоксифена и ралоксифена) и ингибиторов ароматазы (экземестана и анастрозола). В трех исследованиях с участием 22 832 женщин в группе тамоксифена зарегистрировано снижение риска развития РМЖ по сравнению с группой плацебо (ОР 0,68; 95% ДИ 0,62–0,76). Что касается побочных эффектов, в двух исследованиях с участием 20 361 женщины в отличие от плацебо тамоксифен вызывал увеличение частоты нежелательных явлений (ОР 1,28; 95% ДИ 1,12–1,47). В частности, пациентки группы тамоксифена достоверно имели более высокую частоту рака эндометрия (ОР 2,26; 95% ДИ 1,52–3,38) [25].

Согласно имеющимся данным, помимо рака эндометрия тамоксифен ассоциируется с повышением риска развития саркомы матки [26]. Результаты ряда исследований показали, что тамоксифен значительно увеличивает риск развития неэндометриоидных опухолей. Смертность, связанная с этими морфологическими вариантами, в 2,3–5,4 раза выше, чем при эндометриоидном раке тела матки [8, 27]. Большинство сарком, связанных с тамоксифеном, о которых сообщалось в литературе, имели структуру МММТ (злокачественная смешанная мезодермальная опухоль) [28]. Аденофибромы, аденосаркомы и карциносаркомы (злокачественные смешанные муллеровы опухоли) также были описаны при использовании тамоксифена [29, 30]. Вероятно, существует связь между карциносаркомой матки и терапией тамоксифеном, особенно длительной. Однако не ясно, существует ли подобная корреляция с аденофибромой и аденосаркомой, поскольку зарегистрировано только несколько случаев. Высказывается предположение, что перигландулярная стромальная конденсация, часто обнаруживаемая в полых эндометрия на фоне лечения тамоксифеном по поводу РМЖ, в ряде случаев может трансформироваться в аденосаркому [31]. Несмотря на это, геномный анализ показал, что нет глобальных достоверных различий между опухолями, индуцированными тамоксифеном, эндометриоидными или неэндометриоидными и опухолями, возникающими у пациенток, не принимающих тамоксифен [32, 33].

Выводы

Итак, очевидно, что увеличение частоты патологических изменений органов репродуктивной сферы у женщин и развитие вторичных опухолей различных локализаций относятся к проявлениям канцерогенного эффекта тамоксифена. Представленные данные могут быть полезны при гинекологическом наблюдении и консультировании во время лечения тамоксифеном пациенток с РМЖ в целях раннего выявления вторичных опухолей женской репродуктивной системы и, возможно, профилактики гинекологического рака у данной группы больных. Однако по-прежнему не решен вопрос выявления групп пациенток с максимальным риском развития патологии эндометрия, что исключает возможность персонализации терапии антиэстрогенами.

Использование тамоксифена при РМЖ, особенно назначение пролонгированной эндокринотерапии или эндокрино-



профилактики этим антиэстрогеном, требует тщательного обсуждения всех потенциальных преимуществ и рисков. В силу гинекологической токсичности необходимо найти способ прогнозирования канцерогенных эффектов, определить, какие женщины с наибольшей вероятностью получат максимальную пользу при минимальных побочных эффектах терапии тамоксифеном. Представляется необходимым поиск дополнительных данных для выделения групп больных – кандидатов на этот вид терапии. Важным вопросом остается выбор оптимальной дозы тамоксифена с учетом метаболизма каждой конкретной пациентки.

Таким образом, проблема достижения баланса между вредом и пользой от той или иной терапии активно обсуждается мировым онкологическим сообществом и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Тамоксифен характеризуется наличием побочных эффектов, но его клиническая значимость от этого не снижается. Вместе с тем любое потенциальное негативное влияние терапии на общую выживаемость больных при условии, что излечение от гормоноположительного РМЖ возможно, требует активного выявления жизнеугрожающих нежелательных явлений,

таких как вторичные злокачественные новообразования. Это чрезвычайно важно при наблюдении за больными во время или после эндокринотерапии и принятии решений об использовании тамоксифена не только в лечебных, но и профилактических целях.

Несмотря на длительную историю изучения канцерогенных свойств тамоксифена, особенно в отношении развития патологии органов женской репродуктивной системы, способ их предотвращения не найден. Очевидно, что пациентки, принимающие тамоксифен, должны быть проинформированы о рисках гиперплазии эндометрия, рака эндометрия и саркомы матки, а также о любых аномальных вагинальных кровотечениях, кровянистых выделениях из влагалища. Женщины в постменопаузе, принимающие тамоксифен, должны находиться под тщательным наблюдением онкологов и гинекологов.

Необходимо разработать стратегию оценки рисков развития патологии эндометрия у больных РМЖ, получающих терапию тамоксифеном. Подобная тактика предполагает изучение исходного состояния гормонального статуса больных, их индивидуальных, а также структурных и молекулярно-генетических характеристик, особенностей метаболизма препарата. ☺

Литература

1. Протасова А.Э., Солнцева И.А., Цытурдеева А.А. и др. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67. № 6. С. 69–78.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early stage breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials // Lancet. 2005. Vol. 365. № 9472. P. 1687–1717.
3. Bland A.E., Calingaert B., Secord A.A. et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types // Gynecol. Oncol. 2009. Vol. 112. № 1. P. 150–154.
4. Белицкий Г.А., Курсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Лекарственный канцерогенез: факторы риска и возможности предотвращения // Успехи биологической химии. 2020. Т. 60. С. 173–226.
5. Gïrgert R., Emons G., Grïndker C. Estrogen signaling in ER α -negative breast cancer: ER β and GPER // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. Vol. 9. ID 781.
6. Hernández-Silva C.D., Villegas-Pineda J.C., Pereira-Suárez A.L. Expression and role of the G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPR30/GPER) in the development and immune response in female reproductive cancers // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. Vol. 11. ID 544.
7. Ignatov A., Ortman O. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen // Cancers (Basel). 2020. Vol. 12. № 7. P. 1766.
8. Curtis R.E., Freedman D.M., Sherman M.E., Fraumeni J.F. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2004. Vol. 96. № 1. P. 70–74.
9. Bergman L., Belen M.L., Galli M.P. et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen use for breast cancer. ALERT group of comprehensive cancer centers. Assessment of the risk of liver and endometrial cancer after taking tamoxifen // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9233. P. 881–887.
10. Hu R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (review) // Oncol. Lett. 2015. Vol. 9. № 4. P. 1495–1501.
11. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy- γ -N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen // Cancer Chemother. Pharmacol. 2005. Vol. 55. № 5. P. 471–478.
12. Shibutani S., Suzuki N., Terashima I. et al. Tamoxifen-DNA adducts detected in the endometrium of women treated with tamoxifen // Chem. Res. Toxicol. 1999. Vol. 12. № 7. P. 646–653.
13. Shibutani S., Ravindernath A., Suzuki N. et al. Identification of tamoxifen-DNA adducts in the endometrium of women treated with tamoxifen // Carcinogenesis. 2000. Vol. 21. № 8. P. 1461–1467.
14. Martin E.A., Brown K., Gaskell M. et al. Tamoxifen DNA damage detected in human endometrium using accelerator mass spectrometry // Cancer Res. 2003. Vol. 63. № 23. P. 8461–8465.
15. Gïnaldi M., Erkisi M., Ciğdem U.A. et al. Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on CYP2D6 polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment // Pharmacology. 2014. Vol. 94. № 3–4. P. 183–189.

16. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davis K., Godwin J., Gray R. et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors for the effectiveness of adjuvant tamoxifen: a meta-analysis of randomized trials at the patient level // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9793. P. 771–784.
17. *Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. № 18. P. 1371–1388.
18. *Davies C., Pan H., Godwin J. et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial // *Lancet*. 2013. Vol. 381. № 9869. P. 805–816.
19. *Gray R.G., Rea D.W., Handley K. et al.* aTTom Collaborators. aTTom (adjuvant Tamoxifen – To offer more?): randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptorpositive (ER+) or ER untested breast cancer – preliminary results // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 15S. P. 513.
20. *Gray R.G., Rea D.W., Handley K. et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 18S. P. 5.
21. *Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial // *JAMA*. 2006. Vol. 295. № 23. P. 2727–2741.
22. *Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer // *Cancer Prev. Res. (Phila.)*. 2010. Vol. 3. № 6. P. 696–706.
23. *Cuzick J., Sestak I., Cawthorn S. et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 1. P. 67–75.
24. *Braithwaite R.S., Chlebowski R.T., Lau J. et al.* Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen // *J. Gen. Intern. Med.* 2003. Vol. 18. № 11. P. 937–947.
25. *Mocellin S., Goodwin A., Pasquali S.* Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. Vol. 4. CD012191.
26. *Wickerham D.L., Fischer B., Volmark N. et al.* Association of tamoxifen and uterine sarcoma // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 11. P. 2758–2760.
27. *Swerdlow A.J., Jones M.E., British Tamoxifen Second Cancer Study Group.* Tamoxifen treatment for breast cancer and endometrial cancer risk: a case-control study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. № 5. P. 375–384.
28. *Deligdish L., Kalir T., Cohen S.J. et al.* Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer // *Gynecol. Oncol.* 2000. Vol. 78. № 2. P. 181–186.
29. *McCluggage W.G., Abdulkader M., Price J.H. et al.* Of carcinosarcoma of the uterus in patients receiving tamoxifen. Report on 19 cases // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2000. Vol. 10. № 4. P. 280–284.
30. *Evans M.J., Langlois N.E.I., Kitchener H.C., Miller I.D.* Is there an association between long-term tamoxifen treatment and the development of carcinosarcoma (malignant mixed Müllerian tumor) of the uterus? // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 1995. Vol. 5. № 4. P. 310–313.
31. *Clement P.B., Oliva E., Young R.H.* Muller's adenosarcoma of the uterine body associated with tamoxifen therapy. Report on six cases and review of endometrial lesions associated with tamoxifen // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1996. Vol. 15. № 3. P. 222–229.
32. *Fles R., Hoogendoorn W.E., Platteel I. et al.* The Genomic profile of endometrial tumors depends on the morphological subtype, not on tamoxifen exposure // *Genes Cancer Chromosome*. 2010. Vol. 49. № 8. P. 699–710.
33. *Prasad M., Wang H., Douglas V. et al.* Molecular genetic characteristics of endometrial cancer associated with tamoxifen // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 96. № 1. P. 25–31.

Endocrine Therapy for Breast Cancer: Carcinogenic Effects of Tamoxifen

A.Yu. Goryainova^{1,2,3}, A.I. Stukan, PhD^{2,3}, S.V. Murashko², S.V. Sharov, PhD^{2,3}, A.A. Meshcheryakov, PhD¹

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

² Clinical Oncology Dispensary 1, Krasnodar

³ Kuban State Medical University, Krasnodar

Contact person: Alla Yu. Goryainova, mashelueva@yandex.ru

Tamoxifen has remained the main antiestrogenic drug for the treatment of hormone-dependent breast cancer for many decades. This selective estrogen receptor modulator is used in breast cancer therapy due to its competitive binding to the estrogen receptor. However, despite the proven antiestrogenic activity, tamoxifen has a number of side effects, in particular, it causes pathological proliferation of the endometrium, including polyps, hyperplasia and uterine cancer. This literature review is devoted to the current state of the problem of the carcinogenic properties of tamoxifen. In the future, it is necessary to study the possibilities of a personalized approach to endocrine therapy of breast cancer with tamoxifen in order to reduce the likelihood of the development of pathological proliferative processes of the endometrium. The selection of groups at high risk of developing endometrial pathology can lead to a decrease in the risk of serious adverse events during tamoxifen therapy.

Key words: breast cancer, endocrine cancer therapy, tamoxifen, adjuvant therapy, endometrial cancer



Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021»

и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

7–9 сентября 2021 г.

Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

На конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19. Участниками конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Часть мероприятий конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Основные научно-практические направления

- Фундаментальные аспекты кардиологии
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организационные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний
- Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертония
- Легочная артериальная гипертония
- Дислипидемии
- Острые коронарные синдромы
- Атеротромбоз
- Кардиореанимация
- Кардиохирургия: открытая, гибридная, микрохирургия
- Интервенционные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализация в кардиологии
- Хронические коронарные синдромы
- Фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца
- Сердечная недостаточность
- Проблема приверженности кардиологических пациентов лечению
- Ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Профилактика мозговых инсультов
- Вопросы коморбидности заболеваний: лечить пациента, а не болезнь
- Кардиоонкология
- Психическая дезадаптация у кардиологических больных
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения
- Кардиореабилитация
- Социально-экономические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru
Регистрация участников конференции бесплатная. Электронная регистрация на сайте www.cardioweb.ru

Научные координаторы оргкомитета конференции

Палеев Филипп Николаевич, e-mail: filipp@paleev.ru
Погосова Нана Вачиковна, e-mail: nanapogosova@gmail.com

Ответственный секретарь конференции

Аушева Аза Камбулатовна, e-mail: aзаausheva3011@gmail.com, тел. +7 (495) 414-61-18

Адрес оргкомитета

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А
E-mail: conference2020@cardio.ru

Адъювантная таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого с мутациями в гене EGFR

Е.А. Филиппова, А.М. Ложкина, А.О. Черемных, С.В. Орлов, д.м.н., проф., член-корр. РАН

Адрес для переписки: Елена Александровна Филиппова, helen-doc@mail.ru

Для цитирования: Филиппова Е.А., Ложкина А.М., Черемных А.О., Орлов С.В. Адъювантная таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого с мутациями в гене EGFR // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 15. С. 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-15-26-30

Таргетная терапия кардинально изменила подходы к ведению пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с драйверными мутациями. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ позволило продлить и улучшить качество жизни больных с поздними стадиями. Однако, несмотря на высокую потребность в новых методах лечения, для пациентов с НМРЛ ранних стадий за последние полтора десятилетия изменений не произошло. Адъювантная химиотерапия на основе препаратов платины продемонстрировала лишь умеренное преимущество в отношении безрецидивной и общей выживаемости, при этом рецидив отмечается более чем у половины пациентов. В рутинной клинической практике лишь около 40% пациентов получают адъювантную химиотерапию. Из них от трети до половины не получает полное число циклов. Это послужило основанием для исследования таргетной терапии в адъювантном режиме. В данном аспекте наиболее изучены ингибиторы тирозинкиназы. О них и пойдет речь в обзоре.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адъювантная таргетная терапия, мутации в гене EGFR, осимертиниб

Введение

Рак легкого – заболевание, характеризующееся высокой распространенностью и летальностью во всем мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2040 г. число ежегодно выявляемых случаев заболевания увеличится с 2,21 до 3,63 млн [1]. Необходимо отметить, что данная патология относится к пяти наиболее высокочастотным для здравоохранения онкологическим заболеваниям. Так, с 2010 по 2020 г. только в США расходы на лечение рака легкого возросли до 15 млрд долларов в год [2]. В аспекте влияния различных злокачественных новообразований на утрату трудоспособности рак легкого занимает первое место [3]. Только раннее выявление заболевания и радикальное лечение позволяют рассчитывать на излечение и экономят ресурсы здравоохранения [4, 5].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85% всех случаев рака легкого [6]. За последние два десятилетия количество терапевтических опций при распространенном НМРЛ существенно возросло благодаря расширению знаний о биологии опухоли [7]. Внедрение в клиническую практику таргетной и иммунотерапии способствовало увеличению выживаемости и качества жизни больных [8]. Успехи в лечении пациентов с метастатическим НМРЛ заставляют задуматься о возможности применения этих препаратов при НМРЛ ранних стадий.

Примерно трети пациентов с НМРЛ может быть проведено радикальное хирургическое лечение [9–11]. Однако из-за агрессивного течения НМРЛ доля рецидивов после операции остается высокой [12, 13]. Из 100 пациентов у 50–60 после полной резекции возникнет рецидив, шестеро из них проживут пять лет после рецидива. В среднем рецидив развивается в первые два года после операции [14–19]. Более чем у 80% пациентов уже при первом рецидиве заболевания выявляются отдаленные метастазы, чаще в головном мозге (до 41% случаев) [20]. Таким образом, пациентам после радикального хирургического вмешательства требуется дополнительное лечение.

У пациентов с НМРЛ ранних стадий единственной терапевтической опцией остаются дуплеты на основе препаратов платины. В рутинной клинической практике лишь около 40% больных получают адъювантную химиотерапию [21]. Из них от трети до половины не получают полное число циклов. Несмотря на проведенную адъювантную химиотерапию, более чем в 30% случаев возникают отдаленные метастазы [21, 22]. Кроме того, на фоне такой терапии не снижается частота метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС) [23]. Все это послужило предпосылкой для исследования таргетной терапии в адъювантном режиме. В этом аспекте наиболее изучены ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) EGFR.

Таблица 1. Исследования ИТК EGFR в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ

Исследование, авторы, год публикации, ссылка	Фаза	Количество пациентов	Стадия опухоли	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Итоговый результат
SELECT Pennell N.A., Neal J.W., Chafit J.E. et al., 2019 [24]	II	100	I–IIIA	ХТ ± ЛТ → эрлотиниб	–	Преимущество в отношении БРВ по сравнению с историческим контролем
Xie H., Wang H., Xu L. et al., 2018 [25]	Ретроспективный анализ	104	II–IIIA	Гефитиниб	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
ADJUVANT/CTONG1104 Wu Y.-L., Zhong W., Wang Q. et al., 2020 [26]	II	222	II–IIIA	Гефитиниб	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
EVAN Yue D., Xu S., Wang Q. et al., 2017 [27]	II	102	IIIA	Эрлотиниб	ХТ	Преимущество в отношении БРВ; незрелые данные об ОВ
RADIANT Kelly K., Altorki N.K., Eberhardt W.E.E. et al., 2015 [28]	III	973	IV–IIIA	ХТ → эрлотиниб	Плацебо	Преимущество в отношении БРВ; незрелые данные об ОВ
Lv C., An C., Feng Q. et al., 2015 [29]	Ретроспективный анализ	138	I–IIIA	Ингибиторы тирозинкиназы EGFR	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
Li N., Ou W., Ye X. et al., 2014 [30]	II	60	IIIA–N2	ХТ → гефитиниб	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
BR19 Goss G.D., O'Callaghan C., Lorimer I. et al., 2013 [31]	III	503	IV–IIIA	Гефитиниб	Плацебо	Не выявлено преимуществ в отношении ОВ или БРВ
Waterhouse D.M., Hainsworth J.D., Greco F.A. et al., 2012 [32]	II	106	IV–IIIA	ХТ → эрлотиниб	ХТ	Не выявлено преимуществ в отношении ОВ или БРВ
Janjigian Y.Y., Park B.J., Zakowski M.F. et al., 2011 [33]	Ретроспективный анализ	167	I–III	ХТ → ингибиторы тирозинкиназы EGFR	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
Tsuboi M., Kato H., Nagai K. et al., 2005 [34]	III	38	I–IIIA	Гефитиниб	Плацебо	Данные о выживаемости отсутствуют

Примечание. ХТ – химиотерапия. ЛТ – лучевая терапия. БРВ – безрецидивная выживаемость. ОВ – общая выживаемость.

Исследования ИТК EGFR в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ

В таблице 1 представлены исследования ИТК EGFR в адъювантном режиме [24–34]. Часть исследований представляют ретроспективный анализ данных. В отношении популяции пациентов исследования неоднородны: больные имели разные стадии заболевания, ИТК EGFR могли применяться самостоятельно или после адъювантной химиотерапии, в ряде исследований (BR19, RADIANT) статус мутации в гене EGFR не определялся до начала исследования.

Особый интерес вызывает продолжительность лечения. В большинстве проспективных исследований она составляла два года. Это связано с тем, что наибольшее число рецидивов НМРЛ развивается в течение первых двух-трех лет после полной резекции. Это лишний раз подтверждают и результаты исследования ADJUVANT/CTONG1104. В данной работе эффективность адъювантной терапии гефитинибом в течение двух лет у пациентов с НМРЛ II–IIIA стадии сравнивали с эффективностью химиотерапии. Гефитиниб продемонстрировал преимущество в отношении безрецидивной выживаемости (БРВ) (медиана 28,7 месяца в группе гефитиниба и 18,0 месяца в группе химиотерапии; отношение рисков (ОР) 0,60; $p=0,0054$), но к третьему году наблюдения кривые практически сошлись. Интересно,

что пациенты, получавшие гефитиниб 18 месяцев и более, имели преимущество в отношении ОВ по сравнению с пациентами, которые получали гефитиниб менее 18 месяцев. Теоретически это свидетельствует в пользу большей длительности лечения (ОР 0,38; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,66; $p < 0,001$) [26].

Возможность повторного использования ИТК EGFR в случае развития рецидива после окончания адъювантной терапии также представляет интерес. Данный вопрос изучался в протоколе SELECT. В открытом исследовании II фазы эрлотиниб в течение двух лет назначали пациентам с НМРЛ I–IIIA стадии после полной резекции и адъювантной химиотерапии (± лучевая терапия). Почти 2/3 пациентов после рецидива ($n = 26/40$) получили эрлотиниб повторно. Медиана длительности терапии составила 13,1 месяца [24].

Исследование ADAURA

Исследование III фазы ADAURA послужило основанием для первой регистрации ИТК EGFR в качестве адъювантной терапии НМРЛ после полной резекции (с возможным назначением адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины до начала терапии ИТК EGFR). В исследовании оценивали эффективность ИТК EGFR третьего поколения осимертиниба у пациентов с IV–IIIA стадией

Таблица 2. Преимущество осимертиниба в отношении безрецидивной выживаемости

Показатель	Получали до рандомизации адъювантную ХТ		Не получали адъювантную ХТ	
	осимертиниб	плацебо	осимертиниб	плацебо
Медиана БРВ, мес.	Не достигнута	22,1	Не достигнута	33,1
ОР	0,16 (95% ДИ 0,10–0,26)		0,23 (95% ДИ 0,13–0,40)	

Примечание. ХТ – химиотерапия. БРВ – безрецидивная выживаемость. ОР – отношение рисков. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Преимущество осимертиниба независимо от стадии заболевания

Стадия	Получали до рандомизации адъювантную ХТ		Не получали адъювантную ХТ	
	осимертиниб	плацебо	осимертиниб	плацебо
IB	ОР НР (95% ДИ НР–НР)		ОР 0,38 (95% ДИ 0,15–0,88)	
II	ОР 0,15 (95% ДИ 0,06–0,32)		ОР 0,20 (95% ДИ 0,07–0,52)	
IIIА	ОР 0,13 (95% ДИ 0,06–0,23)		ОР 0,10 (95% ДИ 0,02–0,29)	

Примечание. ХТ – ХТ – химиотерапия. ОР – отношение рисков. НР – не рассчитано вследствие малого числа событий в подгруппе на момент проведения анализа. ДИ – доверительный интервал.

заболевания с классическими мутациями в гене EGFR [35]. Результаты незапланированного промежуточного анализа показали 80%-ное снижение риска рецидива или смерти при использовании осимертиниба в адъювантном режиме по сравнению с плацебо [35]. Исходно первичный анализ данных ADAURA был запланирован не ранее чем на 2022 г. Но эффективность осимертиниба была настолько высока, что независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал ранее расслепление полученных результатов [36]. Участниками исследования стали 682 пациента с НМРЛ IB–IIIА стадии (согласно классификации TNM 7-й редакции) с мутацией в гене EGFR после радикальной операции. Проведение пред- или послеоперационной лучевой терапии не допускалось, но пациенты могли получать адъювантную химиотерапию. После завершения стандартного лечения больным назначали осимертиниб или плацебо в течение трех лет либо до развития рецидива или выполнения других критериев отмены лечения, в зависимости от того, какое событие наступит раньше.

Первичной конечной точкой исследования была БРВ у пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии. Согласно дизайну исследования, для подтверждения эффективности осимертиниба ОР должно было достигнуть 0,70. Этот показатель составил 0,17 (99,06% ДИ 0,11–0,26; $p < 0,001$), что соответствует снижению риска рецидива или смерти на 83% при использовании адъювантной терапии осимертинибом по сравнению с плацебо. Двухлетняя БРВ в группе осимертиниба превысила в два раза таковую в группе плацебо – 90 против 44% [35].

Результат для всей популяции включенных в исследование пациентов (НМРЛ IB–IIIА стадии) был сопоставим: ОР 0,20 (99,12% ДИ 0,14–0,30; $p < 0,001$), что соответствует снижению риска на 80% [35].

Преимущество осимертиниба в отношении БРВ наблюдалось во всех клинически значимых подгруппах независимо от стадии заболевания, типа мутации и предшествующей адъювантной химиотерапии.

На момент окончания сбора данных для промежуточного анализа рецидив заболевания зарегистрирован у 11% пациентов, получавших осимертиниб, и 46% пациентов, принимавших плацебо. При этом большинство рецидивов в группе осимертиниба носили локальный характер (7 из 11%). Только у 1% пациентов выявлено метастатическое поражение ЦНС. В то же время в группе плацебо более половины рецидивов сопровождалось развитием отдаленных метастазов (28 из 46%), у 10% пациентов отмечались метастазы в ЦНС. На фоне применения осимертиниба достигнуто снижение риска развития метастазов в ЦНС или смерти на 82% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,33; $p < 0,0001$) [35]. Показатели ОВ на момент промежуточного анализа были незрелыми (4%): 29/682 событий (осимертиниб – $n = 9$, плацебо – $n = 20$). Согласно предварительной оценке, двухлетняя ОВ в группе пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии составила 100% в группе осимертиниба и 93% в группе плацебо (ОР 0,40; 95% ДИ 0,18–0,90; зрелость данных – 5%). Важно, что, несмотря на публикацию результатов, исследование по-прежнему заслеплено для врачей и пациентов (как завершивших, так и продолжающих лечение в рамках исследования). Это позволяет продолжить наблюдение и в будущем получить результаты по ОВ [35].

Отмечалась хорошая переносимость осимертиниба: частота осложнений 3–4-й степени, связанных с приемом препарата, составила 10%. Основными проявлениями токсичности, преимущественно 1–2-й степени тяжести, были диарея (46%), развитие паронихий (25%) и кожной сыпи (26%). Отмена препарата в связи с токсичностью зарегистрирована у 11% больных. Летальных исходов, обусловленных токсичностью лечения, не зарегистрировано [35].

Влияние предшествующей адъювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость – подгрупповой анализ

В исследовании ADAURA пациенты могли получать адъювантную химиотерапию до рандомизации.

Согласно представленным на WCLC-2020 данным, адъювантную химиотерапию (четыре цикла, режимы на основе препаратов платины) получили 60% пациентов.

Адъювантная химиотерапия чаще назначалась пациентам с НМРЛ II или IIIА стадии, чем пациентам с НМРЛ IB стадии (76 против 26%), лицам моложе 70 лет (66 против 42%) и в азиатской популяции (65 против 53%).

Осимертиниб продемонстрировал преимущество в отношении БРВ по сравнению с плацебо среди пациентов, как получавших, так и не получавших адъювантную химиотерапию (табл. 2). Преимущество осимертиниба не связано со стадией заболевания (табл. 3).

Таким образом, анализ подтвердил ранее полученные результаты и продемонстрировал, что адъювантная терапия осимертинибом приводит к стабильному улучшению БРВ у пациентов с НМРЛ IB–IIIА стадии с наличием мутации в гене EGFR после радикальной операции независимо от стадии и предшествующей адъювантной химиотерапии [36].

Дальнейшее изучение

Дальнейшее изучение данных исследования ADAURA, а также возможностей другой таргетной и иммунотерапии у пациентов с НМРЛ ранних стадий позволит определить наилучшую стратегию лечения. Особый интерес представляют ожидаемые результаты пятилетней БРВ и ОВ. Необходимо оценить, что происходит с больными после отмены таргетной терапии и какие подходы к лечению могут применяться впоследствии в случае рецидива. Между тем уже сегодня можно провести параллели с другими нозологиями, при которых изучали ИТК в качестве адъювантной терапии. Так, в исследовании COMBI-AD у пациентов с резектабельной меланомой III стадии с мутацией в гене BRAF комбинация ингибиторов BRAF и MEK дабрафениба и траметиниба применялась в течение года в адъювантном режиме. Преимущество в отношении БРВ сохранялось на протяжении пятилетнего периода наблюдения (пятилетняя БРВ в группе комбинированной терапии составила 52%,

в группе плацебо – 36%). Медиана БРВ в группе таргетной терапии не достигнута, а в группе плацебо составила 16,6 месяца (ОР 0,51; 95% ДИ 0,42–0,61). Выживаемость без отдаленных метастазов через пять лет в группе «дабрафениб + траметиниб» достигла 65%, в группе плацебо – 54% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,44–0,70).

Таким образом, применение таргетной терапии может приводить к долгосрочному увеличению БРВ спустя продолжительное время после окончания адъювантной терапии [37].

Заключение

В связи с агрессивным течением НМРЛ риск рецидива после радикального хирургического лечения у пациентов с ранними стадиями остается высоким. Ограничения в применении адъювантной химиотерапии требуют поиска новых опций. Поэтому уже сегодня значительный выигрыш в безрецидивной выживаемости на фоне применения адъювантной таргетной терапии является огромным шагом вперед. ☺

Литература

1. Globocan 2020 // gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=15&single_unit=100000&years=2040.
2. costprojections.cancer.gov/expenditures.html.
3. Bradley C.J., Yabroff K.R., Dahman B. et al. Productivity costs of cancer mortality in the United States: 2000–2020 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 100. № 24. P. 1763–1770.
4. Andreas S., Chouaid C., Danson S. et al. Economic burden of resected (stage IB–IIIA) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: a retrospective observational study (LuCaBIS) // *Lung Cancer.* 2018. Vol. 124. P. 298–309.
5. De Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A. et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 6. P. 503–513.
6. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin.* 2014. Vol. 64. № 1. P. 9–29.
7. Parsons S., Maldonado E.B., Prasad V. et al. Comparison of drugs used for adjuvant and metastatic therapy of colon, breast, and non-small cell lung cancers // *JAMA Netw. Open.* 2020. Vol. 3. № 4. P. e202488.
8. Howlander N., Forjaz G., Mooradian M.J. et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. P. 640–649.
9. Datta D., Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery // *Chest.* 2003. Vol. 123. № 6. P. 2096–2103.
10. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 7. P. vii196–vii198.
11. Cagle P.T., Allen T.C., Olsen R.J. et al. Lung cancer biomarkers: present status and future developments // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013. Vol. 137. № 9. P. 1191–1198.
12. Pignon J.-P., Tribodet H., Scagliotti G.V. et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3552–3559.
13. Wong M.L., McMurry T.L., Stukenborg G.J. et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: a nationally representative cohort study // *Lung Cancer.* 2016. Vol. 102. P. 108–117.
14. Douillard J.-Y., Rosell R., De Lena M. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2006. Vol. 7. № 9. P. 719–727.
15. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 351–360.
16. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2016. Vol. 11. № 1. P. 39–51.
17. Boyd J.A., Hubbs J.L., Kim D.W. et al. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure // *J. Thorac. Oncol.* 2010. Vol. 5. № 2. P. 211–214.
18. McMurry T.L., Stukenborg G.J., Kessler L.G. et al. More frequent surveillance following lung cancer resection is not associated with improved survival: a nationally representative cohort study // *Ann. Surg.* 2018. Vol. 268. № 4. P. 632–639.
19. Sekihara K., Hishida T., Yoshida J. et al. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is 'cured' from postoperative recurrence? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017. Vol. 52. № 3. P. 522–528.
20. Boyd J.A., Hubbs J.L., Kim D.W. et al. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure // *J. Thorac. Oncol.* 2010. Vol. 5. № 2. P. 211–214.

21. Chouaid C., Danson S., Andreas S. et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB–IIIA non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study // *Lung Cancer*. 2018. Vol. 124. P. 310–316.
22. Alam N., Shepherd F.A., Winton T. et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of the literature // *Lung Cancer*. 2005. Vol. 47. № 3. P. 385–394.
23. Arriagada R., Dunant A., Pignon J.-P. et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 1. P. 35–42.
24. Pennell N.A., Neal J.W., Chaft J.E. et al. SELECT: a phase II trial of adjuvant erlotinib in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 2. P. 97–104.
25. Xie H., Wang H., Xu L. et al. Gefitinib versus adjuvant chemotherapy in patients with stage II–IIIA non-small-cell lung cancer harboring positive EGFR mutations: a single-center retrospective study // *Clin. Lung Cancer*. 2018. Vol. 19. № 6. P. 484–492.
26. Wu Y.-L., Zhong W., Wang Q. et al. CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1–N2 NSCLC with EGFR mutation – final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. Suppl. Abstr. 9005.
27. Yue D., Xu S., Wang Q. et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet Respir. Med.* 2018. Vol. 6. № 11. P. 863–873.
28. Kelly K., Altorki N.K., Eberhardt W.E.E. et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 34. P. 4007–4014.
29. Lv C., An C., Feng Q. et al. A retrospective study of stage I to IIIa lung adenocarcinoma after resection: what is the optimal adjuvant modality for patients with an EGFR mutation? // *Clin. Lung Cancer*. 2015. Vol. 16. № 6. P. e173–e181.
30. Li N., Ou W., Ye X. et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA–N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21. № 6. P. 2091–2096.
31. Goss G.D., O’Callaghan C., Lorimer I. et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 27. P. 3320–3326.
32. Waterhouse D.M., Hainsworth J.D., Greco F.A. et al. Adjuvant carboplatin, docetaxel, bevacizumab, and erlotinib versus chemotherapy alone in patients with resected non-small cell lung cancer: a randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute (SCRI) // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstr. 7035.
33. Janjigian Y.Y., Park B.J., Zakowski M.F. et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations // *J. Thorac. Oncol.* 2011. Vol. 6. № 3. P. 569–575.
34. Tsuboi M., Kato H., Nagai K. et al. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer // *Anticancer Drugs*. 2005. Vol. 16. № 10. P. 1123–1128.
35. Wu Y.-L., Tsuboi M., He J. et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 18. P. 1711–1723.
36. Wu Y.-L. OA06.04: Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR mutated NSCLC. WCLC 2020 // library.iaslc.org/conference-program?product_id=20&author=&category=&date=&session_type=&session=&presentation=&keyword=ADAURA&cme=undefined&
37. Dummer R., Hauschild A., Santinami M. et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 12. P. 1139–1148.

Adjuvant Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Gene Mutations

Ye.A. Filippova, A.M. Lozhkina, A.O. Cheremnykh, S.V. Orlov, PhD, Prof., Corr. Mem. of RAS

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Yelena A. Filippova, helen-doc@mail.ru

Targeted therapy has dramatically changed the approaches to the management of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with driver mutations. The introduction of tyrosine kinase inhibitors into clinical practice made it possible to prolong and improve the quality of life of patients with late stages. However, despite the high demand for new treatments, there has been no change for patients with early-stage NSCLC over the past decade and a half. Adjuvant platinum-based chemotherapy has shown only a moderate benefit in relapse-free and overall survival, with relapse occurring in more than half of the patients. In routine clinical practice, only about 40% of patients receive adjuvant chemotherapy. One-third to one-half of them do not get the full number of cycles. This became the basis for the study of targeted therapy in the adjuvant mode. In this aspect, tyrosine kinase inhibitors are the most studied. This review will provide the discussion on them.

Key words: non-small cell lung cancer, adjuvant targeted therapy, EGFR gene mutations, osimertinib



8-11 СЕНТЯБРЯ / ФОРМАТ ГИБРИДНЫЙ

XXXI ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАРУ

«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ТРАДИЦИОННО БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ ТАКИЕ ВОПРОСЫ, КАК:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Подготовка к ВРТ
- Донорство гамет, эмбрионов и суррогатное материнство
- Риски и осложнения ВРТ
- Стимуляция яичников
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Эндоскопия в репродуктивной медицине
- Культивирование и селекция гамет и эмбрионов
- Сохранение и восстановление фертильности при онкологических заболеваниях
- Психологические аспекты лечения бесплодия
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Правовые и организационные аспекты ВРТ
- Генетические аспекты бесплодия
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Эндометриоз и бесплодие
- Экология и репродуктивная функция
- Фармакотерапия в репродуктивной медицине
- Новые технологии в репродукции
- COVID-19 и репродуктивное здоровье

conf.rahr.ru

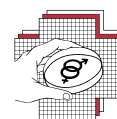
Организаторы:



Российская ассоциация
репродукции
человека



Международная федерация
обществ фертильности
(IFFS)



Журнал
«Проблемы
репродукции»



Международная
федерация
акушеров-
гинекологов (FIGO)

Технический организатор



Московское
конгрессное бюро

Реклама





Выявление злокачественных новообразований с помощью достижений молекулярной онкологии, цифровой индустрии, фундаментальных наук

Особое внимание на XII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова было уделено вопросам скрининга, ранней диагностики злокачественных новообразований, профилактики рака и онкологической настороженности. С большим интересом участники съезда, состоявшегося в онлайн-формате, заслушали доклад д.м.н., профессора, члена-корреспондента Российской академии наук, главного онколога Южного федерального округа, генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону) Олега Ивановича КИТА о том, как это важное дело организовано в Южном федеральном округе.

Краснодарский край и Ростовская область занимают лидирующие позиции по активному выявлению злокачественных новообразований (ЗНО). Показатели в этих регионах превышают среднестатистические по России. В остальных регионах Южного федерального округа (ЮФО) – Астраханской и Волгоградской областях, республиках Адыгея, Крым, Калмыкия и городе Севастополе уровень активного выявления недостаточный (рис. 1). Это обусловлено рядом проблем: невысокой квалификацией специалистов, кадровым дефицитом, низким уровнем материально-технической базы, недостаточной точностью и специфичностью диагностических методов и разрозненностью баз данных. Широкое внедрение систем поддержки принятия врачебных решений способно повысить скорость и точность постановки диагнозов и эффективность лечения. Но это невозможно без

помощи квалифицированных специалистов. Сегодня подготовка врачей должна проводиться на рабочих местах.

В связи с этим Ростовский национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии проводит занятия по обучающей программе для врачей первичного звена, в рамках которых рассматривается положительный опыт субъектов Российской Федерации по раннему выявлению ЗНО.

В минувшем году активно повышали знания специалисты, участвовавшие в диспансеризации и скринингах. Так, в Республике Адыгея в образовательных мероприятиях по онкологической настороженности приняли участие 1239 врачей первичного звена. Показатели раннего выявления ЗНО внедрены в эффективные контракты главных врачей и врачей первичного звена.

В Астраханской области проведение научно-практическая конфе-

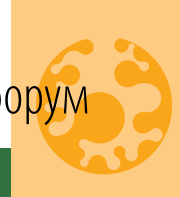
ренция по онкологической настороженности на базе областного онкологического диспансера для 350 медицинских работников первичного звена.

В Крыму 20 главных специалистов выезжали в районы для проведения врачебных конференций по онкологической настороженности.

В Ростовской области были организованы шестичасовые циклы по онкологической настороженности и семиотике онкологических заболеваний для врачей всех специальностей.

В Волгоградской области в 2020 г. состоялось шесть выездов по методическому сопровождению работы отделений и кабинетов медицинских организаций в плане совершенствования процесса диспансеризации.

В Калмыкии проведено 18 обучающих семинаров по онкологической настороженности с участием 413 медицинских работников.



XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова

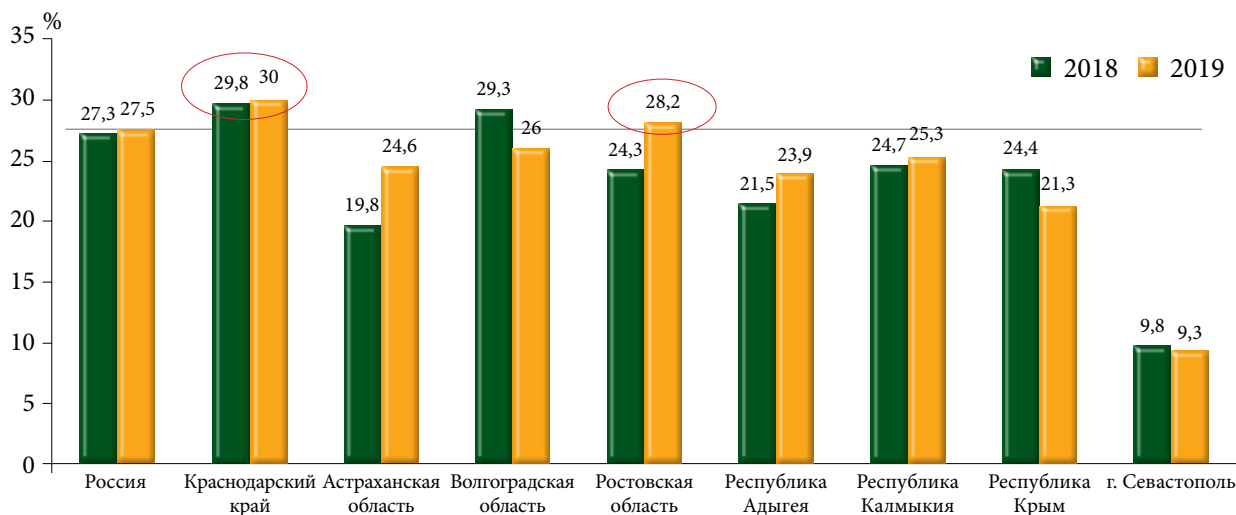


Рис. 1. Доля активного выявления злокачественных новообразований в субъектах Южного федерального округа

В Севастопольском городском онкологическом диспансере им. А.А. Задорожного организована стажировка на рабочем месте семи сотрудников смотровых кабинетов.

Еще одна важная проблема, касающаяся мероприятий скрининга, – организация работы первичного звена здравоохранения. Выявляемые пациенты с ЗНО должны своевременно направляться в центры амбулаторной онкологической помощи по принципу «короткого плеча». Решить эти задачи призван новый порядок оказания онкологической помощи, который вступает в силу с 1 января следующего года¹. Примером может служить развитие сети смотровых кабинетов на территории ЮФО, где беспспорными лидерами признаны Краснодарский край, Ростовская и Волгоградская области. Только в этих регионах осмотрено свыше 600 тыс. человек и выявлено около 13 тыс. пациентов с онкологической патологией.

В 2020 г. в Краснодарском крае смотровые кабинеты были открыты во всех муниципальных образованиях. По сравнению с 2019 г. их количество увеличилось в 2,8 раза и достигло 180.

В минувшем году в Волгоградской области в смотровых кабинетах проведены мероприятия скрининга, в которых участвовало 347 909 человек. Впервые ЗНО выявлены у 1268 человек, из них у 1100 (87%) – на первой-второй стадии.

В Астраханской области функционируют 39 смотровых кабинетов. В них проведен скрининг 36 909 женщин. У 486 (1,3%) обнаружены ЗНО.

В Ростовской области расширилась сеть смотровых кабинетов, работающих в две смены. Открыто девять мужских смотровых кабинетов, 70 женских и 17 смешанных. В прошлом году их посетили 193 480 человек. При скрининге шейки матки методом жидкостной цитологии в централизованных цитологических лабораториях выполнено 146 912 исследований.

Успех скрининга зависит от централизации амбулаторной службы на уровне субъекта, а также от оснащенности аппаратной базы и подготовленности специалистов.

Наиболее значимые результаты при проведении скрининга рака шейки матки в Ростовской обла-

сти получены в Областном клинико-диагностическом центре. Получаемый в ходе скрининга объем данных требует детального анализа. Сегодня учет онкологических больных осуществляется в соответствии с приказом Минздрава России от 19 апреля 1999 г. № 135, который требует корректировки или замены. Целесообразно подключить медицинские организации, участвующие в мероприятиях скрининга, к единому информационному portalу онкологических больных – ВИМИС «Онкология», который будет содержать интегрированную информацию о проводимых скрининговых мероприятиях и формировать группы риска с подозрением на ЗНО. Система позволит получать оперативную аналитическую информацию об эффективности скрининговых мероприятий во всех регионах нашей страны.

«При анализе результатов скрининговых программ, – отметил профессор О.И. Кит, – мы обратили внимание на необходимость стратификации здорового населения на работающее и неработающее. Для мотивации работников предприятий и орга-

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».



XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова

На базе НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) совместно с Областным консультативно-диагностическим центром выполнено научное исследование «Клинико-экономическое обоснование скрининга и ранней диагностики рака толстой кишки»



Рис. 2. Роль молекулярно-генетических исследований в проведении скрининга рака толстой кишки

низаций при участии в обследовании необходимо задействовать административные ресурсы от работодателей. Государственная поддержка таких работодателей играет немаловажную роль. Инструментами мотивации для них могут служить усиление юридической ответственности, налоговые льготы, прикрепление к ближайшим медицинским организациям.

Положительный пример подобного сотрудничества – проведение дней профилактики на крупнейших предприятиях Ростова-на-Дону – заводе «Россельмаш» и авиастроительном предприятии холдинга «Вертолеты России» «Роствертол».

На сегодняшний день проблема раннего выявления ЗНО не до конца решена. Несмотря на достигнутые успехи существующих скрининговых программ, в ряде случаев используемые в них методы оказываются слишком дорогостоящими, трудоемкими, нередко инвазив-

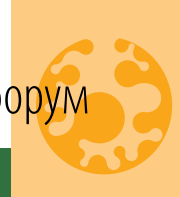
ными. Поэтому необходимо совершенствовать начальные этапы скрининга с помощью мультидисциплинарного подхода. Он заключается в широком внедрении как достижений современной молекулярной онкологии, цифровой индустрии, так и фундаментальной науки в целом.

На базе НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) совместно с Областным консультативно-диагностическим центром проведено научное исследование «Клинико-экономическое обоснование скрининга и ранней диагностики рака толстой кишки».

Проанализировано свыше 7 тыс. случаев, в 200 из них обнаружены опухоли толстой кишки различных локализаций. Дизайн исследования представлен на рис. 2. Результаты показали, что эпигенетический тест на SEPT9 характеризуется высокой диагностической специфичностью, что может быть дополнительным тестом на первом этапе скрининга.

Анализ коэффициента затрат и эффективности для скрининговых программ колоректального рака в ЮФО показал целесообразность внедрения молекулярно-генетических методов (таблица). Однако данные методики могут быть изучены только в учреждениях с наличием соответствующей лабораторной базы. К сожалению, существующие тест-системы применимы только для научных исследований.

На базе НМИЦ онкологии также проведено многоцентровое исследование по поиску прогностических маркеров ранне диагностированного рака шейки матки, которое позволило разработать оригинальную модель скрининга. Как показали результаты, для улучшения ранней диагностики CIN разной степени тяжести и CIS следует использовать комплекс современных неинвазивных методов диагностики: жидкостную цитологию, ВПЧ-генотипирование с определением вирусной нагрузки, определение



XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова

экспрессии микро-РНК – miR20a и miR21, расширенную кольпоскопию. Молекулярно-генетические исследования, включенные в уточняющую диагностику допластических поражений эпителия шейки матки в дополнение к морфологическому и цитологическому методам, увеличивают их диагностическую ценность и позволяют персонализировать тактику ведения больных. Частота их наблюдения гинекологом и необходимость консультации онколога определяются не только на основании морфологического диагноза, но и исходя из молекулярно-генетического профиля трансформированного эпителия шейки матки. Для повышения эффективности дифференциальной диагностики L-SIL и H-SIL в образцах, полученных при использовании метода жидкостной цитологии, рекомендовано определение микро-РНК – miR20a и miR21 с использованием полимеразной цепной реакции.

Пока это только научные разработки, но они уже имеют и подтверждают свою эффективность. В будущем подобные исследования должны стать рутинными. Анализ полученного массива данных многоцентровых скрининговых исследований невозможен без использования современных программ единого цифрового контура. Инструменты, основанные на искусственном интеллекте, позволяющие грамотно планировать скрининговые программы и анализировать их результаты.

С 2020 г. НМИЦ онкологии совместно с Санкт-Петербургским политехническим университетом им. Петра Великого участвует в научном исследовании по созданию диагностического программного продукта на основе искусственного интеллекта для анализа данных компьютерной томографии легких, магнитно-резонансной томографии предстательной железы.

Роль молекулярно-генетических исследований в проведении скрининга рака толстой кишки

Методика	Коэффициенты «затраты/эффективность»
Методики I этапа скрининга	34,96
Мутации в генах TP53 или KRAS колоноцитов	58,04
Тест на метилат ДНК гена SEPT9 колоноцитов	14,66
Определение Tu M2-РК в кале	13,85
Фекальный кальпротектин	14,86
Колоноскопия	60,0

Чем ниже коэффициент, тем выше эффективность метода и ниже экономические затраты.

Одним из перспективных направлений скрининга и ранней диагностики рака желудка и рака легкого является определение низкомолекулярных веществ выдыхаемого воздуха

Кроме того, НМИЦ онкологии ведет совместный проект с Южным федеральным университетом по оптимизации патоморфологической диагностики гистологических препаратов с помощью искусственного интеллекта при осуществлении скрининговых исследований.

Еще одним перспективным направлением скрининга и ранней диагностики является определение низкомолекулярных веществ выдыхаемого воздуха. Пионерами данного исследования стали американские ученые Ричард Аксель и Линда Бак – лауреаты Нобелевской премии 2004 г. в области медицины по разработке теории восприятия запахов.

В течение последних трех лет НМИЦ онкологии совместно с Южным федеральным университетом участвует в гранте Фонда перспективных исследований по созданию анализаторов газов с использованием нейротехнологической платформы для скрининга рака желудка и рака легкого. Прибор уже создан, и апробация состоялась в 2020 г. в Великом Новгороде в рамках проекта «Нарва». В апробации

участвовали 1922 добровольца. У 4,4% прибор позволил заподозрить ЗНО. Из них к группе риска по раку легкого было отнесено 50 человек, раку желудка – 19, смешанному онкологическому риску (рак легкого + рак желудка) – восемь. При дообследовании (компьютерная томография легких и фиброгастроуденоскопия) подозрение было подтверждено соответственно в 66, 77 и 100% случаев.

Эти перспективные исследования по скринингу рака легких и рака желудка стали возможны благодаря появлению нового инструмента нормативно-правовой базы – Федерального закона от 31 июля 2020 г. № 258-ФЗ «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации». Кроме того, исследования проводятся благодаря активной поддержке Российской ассоциации онкологов.

Завершая выступление, О.И. Кит отметил, что своими наработками онкологи ЮФО готовы делиться и открыты к сотрудничеству с коллегами из других регионов страны. ☺



Эпоха таргетной терапии в лечении HR+/HER2-негативного метастатического рака молочной железы – путь от чистого холста к завершенной картине

В рамках ежегодной Большой конференции Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Рак молочной железы» в онлайн-формате состоялся сателлитный симпозиум, посвященный актуальным вопросам таргетной терапии HR+/HER2-негативного метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Участники симпозиума рассмотрели различные аспекты использования ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 палбоциклиба, обсудили результаты рандомизированных клинических исследований и опыт реальной практики применения палбоциклиба в терапии пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ.

Готовим холст: эволюция наших знаний о лечении HR+/HER2 метастатического рака молочной железы

Как отметила Елена Владимировна АРТАМОНОВА, д.м.н., профессор, заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1 Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в последние десятилетия произошла революция знаний о патогенетических особенностях рака молочной железы (РМЖ). Прежде всего это связано с разработкой методов иммуногистохимического исследования, морфологической диагностики, генетического тестирования. Молекулярно-генетические исследования позволили выделить различные подтипы РМЖ, полностью определяющие естественную историю заболевания, его клиническое течение и ответ на терапию. Сегодня накопленные знания о биологии опухоли продолжают с помощью новых методов омикс-технологий и иммунологического анализа. Благодаря научным открытиям современные подходы к выбору оптимальной тактики лечения при РМЖ основываются на

молекулярно-биологических характеристиках опухоли.

Однако основным видом лечения больных HR+ РМЖ остается гормонотерапия.

Безусловно, гормонотерапия – первый вид истинной таргетной терапии РМЖ, поскольку ее мишень – гормональные рецепторы. С помощью биомаркеров можно определять уровень экспрессии гормональных рецепторов (эстрогенов, прогестерона) и прогнозировать эффективность или неэффективность гормонотерапии.

История развития гормонотерапии РМЖ насчитывает не одно столетие. Еще в конце XIX в. были опубликованы данные о влиянии овариоэктомии на течение метастатического РМЖ (мРМЖ). В течение первой половины XX в. в лечении РМЖ применялись такие методы, как гормональная депривация, облучение яичников, гипофиза, адrenaлэктомия, гипофизэктомия.

Современная эра развития гормонотерапии началась в 1971 г. с появлением антиэстрогенов, в первую очередь тамоксифена. Вслед за этим наступил период появления новых лечебных стратегий, включающих ингибиторы

ароматазы, агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, антипрогестины, чистые антиэстрогены. С тех пор ярких открытий в области гормонотерапии не было. В результате дальнейших исследований было обнаружено большое количество перекрещивающихся сигнальных путей, мишеней и молекул, которые также участвуют в прогрессировании люминального РМЖ. Стало понятно, что одного только влияния на эстрогеновые рецепторы недостаточно, чтобы обеспечить полную блокаду опухолевой клетки.

Важным событием в терапии HR+ мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием циклин-зависимых киназ (CDK), на основании чего были разработаны ингибиторы CDK4/6, первым представителем которых стал палбоциклиб. Появление ингибиторов CDK4/6 значительно изменило подходы и результаты терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ в связи с широким внедрением комбинации стандартной гормонотерапии и таргетных препаратов. Недавно в РФ зарегистрированы препараты для таргетной терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ с мутацией PIK3CA (алпелисиб) и наследственными мутациями в генах BRCA (талазопариб и олапариб).



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

Е.В. Артамонова подчеркнула, что сегодня схема лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ предусматривает комбинирование ингибиторов CDK4/6 с препаратами гормонотерапии в первой линии лечения или, если они не были использованы в первой линии терапии, с фулвестрантом во второй линии лечения.

Все международные и российские клинические рекомендации подчеркивают, что ингибиторы CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией являются современным стандартом лечения больных с люминальным HER2-негативным мРМЖ, поскольку демонстрируют существенное преимущество в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ), сохраняют или улучшают качество жизни пациентов.

При этом большинство экспертов предпочитают их назначение в первой линии терапии с учетом возможности достижения наилучших результатов терапии.

Важным практическим вопросом является выбор оптимального гормонального партнера ингибитора CDK4/6, который был рассмотрен в рандомизированном клиническом исследовании PARSIFAL. По данным исследования, в первой линии лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ фулвестрант в комбинации с палбоциклибом не продемонстрировал существенных преимуществ перед летрозолом в комбинации с палбоциклибом у пациенток с отсутствием

признаков гормонорезистентности¹. Однако клинические данные и опыт реальной практики показывают, что выбор препарата для комбинации с ингибитором CDK4/6 зависит от индивидуальных особенностей заболевания пациента и анамнеза предшествующей терапии.

Очевидно, что важными вопросами при разработке подхода к терапии больных HR+/HER2-негативным мРМЖ являются не только прогнозирование результатов эффективности терапии, но также параметры ее безопасности, что особенно значимо для пациентов с сопутствующей патологией. Средний возраст пациентов с мРМЖ в России составляет 64 года. В этой возрастной группе распространены заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения, патологии скелетно-мышечной системы, нарушения функции органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Стабильная эффективность и безопасность комбинации палбоциклиба и летрозолола в первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ у пациентов с различными сопутствующими нарушениями подтверждены в исследовании PALOMA-2. Показано, что добавление палбоциклиба к летрозолу у пациентов с сопутствующей патологией достоверно улучшает показатели выживаемости без прогрессирования заболевания, независимо от наличия сердечно-сосудистых, метаболических нарушений, а также нарушений работы ЖКТ и скелетно-

мышечной системы. В свою очередь эти сопутствующие нарушения не оказывают значимого влияния на профиль безопасности комбинации «палбоциклиб + летрозол» по сравнению с таковым в общей популяции и группой контроля в исследовании². Последние данные свидетельствуют, что в перспективе среди возможностей стратегического планирования терапии ингибиторами CDK4/6 – продолжение терапии со сменой гормонального партнера, комбинации с иммунотерапией.

В заключение Е.В. Артамонова представила результаты метаанализа, который объединил данные 17 192 пациенток из 38 рандомизированных клинических исследований. В рамках метаанализа оценивали клиническую эффективность таргетных агентов при HER+ или HR+ мРМЖ: трастузумаба, лапатиниба, пертузумаба, Т-ДМ1, бевацизумаба, а также новых таргетных препаратов – палбоциклиба и эверолимуса. Оказалось, что добавление новых таргетных препаратов приводит к сопоставимому увеличению показателей ВБП и ОВ в группах больных HR+/HER2-негативным и HER2-позитивным мРМЖ³. Таким образом, результаты научных исследований четко предопределили революционные и эволюционные изменения в подходах к терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ. Насколько удастся реализовывать новые возможности терапии у гетерогенной популяции пациентов в реальной практике?

Делаем базовый эскиз: изучаем международный опыт применения палбоциклиба

В начале своего выступления Ирина Владимировна КОЛЯДИНА, д.м.н., про-

фессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Минздрава России, подчеркнула, что результаты семи крупных рандомизированных исследований III фазы (PALOMA-2, PALOMA-3, MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONARCH-2, MONARCH-3) убед-

¹ Llombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M. et al. PARSIFAL: a randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor ER(+)/HER2(-) metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2020. Vol. 38. P. 1007.

² Gelmon K.A. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) with preexisting conditions: a post hoc analysis of PALOMA-2 // SABCs 2020 virtual meeting. Poster PS10-14.

³ Koleva-Kolarova R.G., Oktora M.P., Robijn A.L. et al. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer // Cancer Treat. Rev. 2017. Vol. 55. P. 16–25.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

тельно доказали преимущество назначения в качестве первой и второй линий лечения гормонозависимого (HR+) HER2-негативного мРМЖ комбинированной эндокринотерапии с ингибиторами CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб). Данные исследований демонстрируют, что ингибиторы CDK4/6 в комбинации с эндокринотерапией приводят к существенному увеличению ВВП, ОВ и улучшают качество жизни пациентов.

В клинических рекомендациях Минздрава России указано, что применение ингибиторов CDK4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом является предпочтительной опцией в качестве первой и второй линий лечения люминального HER2-негативного мРМЖ, учитывая значимый выигрыш в безрецидивной выживаемости и приемлемый профиль токсичности.

Как известно, данные рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики различаются. В рандомизированных исследованиях участвует отобранная популяция пациентов в соответствии со строгими критериями включения и исключения, а лечение осуществляется в рамках протокола в «идеальных условиях» в соответствии с требованиями регуляторных органов. В то же время в условиях реальной клинической практики можно наблюдать разнообразные и неселективные популяции с немногочисленными критериями соответствия или многочисленными критериями несоответствия.

Анализ данных рутинной клинической практики позволяет ответить на реальные практические вопросы здравоохранения. Например, анализируя эволюцию подходов к лечению определенного вида опухоли, можно понять, сколько пациенток получают данный вид терапии, а это непо-

средственно влияет на вопросы закупок и обеспеченности лекарственными средствами.

Оценка показателей эффективности ингибиторов CDK4/6 в реальной практике в гетерогенной популяции позволяет составить портрет пациента для такой терапии. В свою очередь данные анализа безопасности терапии помогают организовать мониторинг и управление токсичностью. Начиная с 2015 г. проведен ряд крупных клинических исследований использования палбоциклиба в условиях реальной практики. Одним из них было исследование применения палбоциклиба у пациентов с HR+/HER2-негативным мРМЖ в рамках ретроспективного анализа электронных медицинских записей из базы данных FLATIRON Health, которая включает более 2 млн онкологических пациентов из 275 онкологических клиник США. Проанализированы данные 1430 пациенток, которые получали лечение комбинацией «палбоциклиб + летрозол» (n = 772) или только летрозолом (n = 658) в качестве первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ в реальной практике. В этом анализе 58% больных были старше 65 лет, каждая четвертая пациентка была старше 75 лет. При этом *de novo* мРМЖ был у 42% пациенток, висцеральные метастазы имели 36% пациенток, более двух зон метастатического поражения наблюдалось у 44% больных⁴.

Тем не менее возникает закономерный вопрос: как проводить анализ данных в рутинной практике ввиду широкой гетерогенности популяции? Для этого разработан метод статистического анализа – PSM (propensity score matching), позволяющий устранить или уменьшить любое смещение, вызванное отсутствием рандомизации в наблюдательных исследованиях.

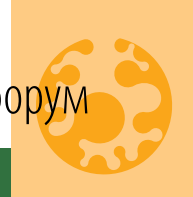
Данные FLATIRON US демонстрируют высокую эффектив-

ность комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом по сравнению с использованием только летрозолом в первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ. На фоне комбинации «палбоциклиб + летрозол» частота объективного ответа (ЧОО) составила 59,9%. У 9,7% пациентов отмечен полный ответ на лечение, у 50,2% – частичный ответ. У каждой четвертой пациентки зафиксирована стабилизация заболевания, а количество больных с прогрессированием составило 12–14%⁴.

Впервые была проанализирована реальная ВВП для комбинации палбоциклиба и ингибитора ароматазы в первой линии терапии в гетерогенной популяции пациентов. По данным анализа выживаемости в общей популяции, в группе «палбоциклиб + летрозол» медиана ВВП составила 20 месяцев, а в группе летрозолом – 15,1 месяца. Следует учитывать неоднородность выборки: летрозол применялся у пациенток с индолентным течением с костными метастазами, а комбинация «палбоциклиб + летрозол» – у больных с висцеральными метастазами и более агрессивным течением. Анализ в PSM-популяции продемонстрировал существенно большее преимущество комбинированной терапии. Медиана ВВП в группе «палбоциклиб + летрозол» достигала 27,4 месяца, а в группе летрозолом – 15,4 месяца, достоверное снижение риска прогрессирования или смерти составило 40% (p = 0,0002)⁴.

Данные, полученные в реальной практике, коррелируют с данными известных рандомизированных исследований. Так, уровень объективного ответа на терапию комбинацией ингибитора CDK4/6 с эндокринотерапией в исследовании реальной практики FLATIRON US составил 58,9%, а в рандомизированных клинических исследованиях PALOMA-2,

⁴ Brufsky A., Liu X., Li B. et al. Real-world tumor response of palbociclib plus letrozole vs letrozole for metastatic breast cancer in US clinical practice // ESMO BC 2020 virtual meeting. Poster 176P.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONARCH-3 – 55–59%. В исследовании PALOMA-2 получены результаты, аналогичные полученным в ходе исследования FLATIRON US. Медиана ВВП в группе «ингибитор CDK4/6 + эндокринотерапия» составила 27,6 месяца, а в группе моноэндокринотерапии – 14,5 месяца. Накопленные данные исследования показывают, что ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) в сочетании с ингибиторами ароматазы в первой линии терапии у больных в менопаузе демонстрируют идентичные результаты: высокий уровень объективного ответа, ВВП, существенное снижение риска рецидива по сравнению с группой контроля. Однако в исследованиях до сих пор отсутствует информация о преимуществе ингибиторов CDK4/6 в увеличении показателей ОВ. Получается, что в исследовании FLATIRON US впервые оценена реальная ОВ на фоне комбинации «палбоциклиб + ингибитор ароматазы» в первой линии терапии в гетерогенной популяции, в том числе у пациенток в менопаузе. Исследование FLATIRON US подтверждает преимущество использования ингибитора CDK4/6 палбоциклиба с летрозолом по сравнению с моноэндокринотерапией в качестве первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ в увеличении ЧОО и клинической эффективности, медианы ВВП и ОВ и снижении риска

прогрессирования заболевания или смерти.

Накопление опыта работы с ингибиторами CDK4/6 привело к тому, что онкологи стали активно использовать их в своей рутинной практике. В настоящее время отмечается существенный рост применения ингибиторов CDK4/6 в сочетании с эндокринотерапией в первой линии лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ. За четыре года доля назначения ингибиторов CDK4/6 увеличилась с 22 до 48%. Сократилась частота назначения монорежимов эндокринотерапии, они продолжали использоваться в лечении пациенток пожилого возраста с индолентным течением заболевания, костными метастазами. Сократилось число пациентов, которым назначается иницирующая химиотерапия (ХТ)⁵.

Кроме того, интерес представляет мультицентровое (12 стран) исследование IRIS, в котором проанализировали использование всех зарегистрированных комбинаций с палбоциклибом у больных HR+/HER2-негативным мРМЖ в рутинной практике. К 2020 г. стали известны результаты анализа 1312 пациенток, получавших лечение палбоциклибом с ингибиторами ароматазы с 2015 г., с фулвестрантом – с 2016 г. в США, Канаде, Аргентине и Германии. Среди них отмечалась достаточно высокая доля больных с висцеральными метастазами – 39–58%. Статус по шкале ECOG ≥ 1 зарегистрирован у 47–69% пациенток.

Анализ эффективности комбинации палбоциклиба с ингибитором ароматазы и фулвестрантом показал, что у 80–90% пациенток отсутствовало прогрессирование заболевания в течение 12 и 6 месяцев соответственно. Эти результаты абсолютно идентичны в разных странах^{6–9}.

Докладчик также представила первые результаты исследования реальной практики MARIA, целью которого является обобщение опыта рутинного использования палбоциклиба и ингибитора ароматазы в Германии (30 центров) и Италии (37 центров). В исследование планируется включить около 500 пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ. Несмотря на то что набор участников исследования продолжается, уже опубликованы первые данные, подтверждающие эффективность комбинации палбоциклиба с ингибиторами ароматазы – медиана ВВП составила 29,4 месяца¹⁰.

В целом в странах Европы наблюдается положительная динамика по использованию ингибиторов CDK4/6 в качестве приоритетной линии лечения. Анализ историй болезни 906 больных, получивших лечение во Франции, Германии, Италии и Испании (октябрь 2019 г. – февраль 2020 г.), продемонстрировал, что 56% больных HR+/HER2-негативным мРМЖ в первой линии терапии получали ингибиторы CDK4/6. В 75% случаев использовали комбинацию ингибитора CDK4/6 с ингибитором ароматазы. В большинстве

⁵ Brufsky A. Characteristics of MBC patients receiving first-line treatments in the US real-world setting in the era of CDK4/6 inhibitors // SABCS 2019. Poster P1-19-26.

⁶ Taylor-Stokes G., Mitra D., Waller J. et al. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: results from the IRIS study // Breast. 2019. Vol. 43. P. 22–27.

⁷ Waller J., Mitra D., Mycock K.L. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients receiving palbociclib for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced or metastatic breast cancer in Argentina: the IRIS study // J. Clin. Oncol. 2019.

⁸ Zhan L., Mycock K.L., Taylor-Stokes G. et al. Real-world clinical outcomes associated with palbociclib combination therapy in Canada: results from the IRIS study // MBCC 2020. Poster 30.

⁹ Taylor-Stokes G., Zhan L., Mycock K.L. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes associated with palbociclib combination therapy in Germany: results from the IRIS study // ESMO BC 2020 virtual meeting. Poster 177P.

¹⁰ De Laurentiis M., Harbeck N., Law E. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer treated in real-world settings in Italy and Germany // SABCS 2019. Poster P3-11-25.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

случаев (65%) терапию получали пациентки с агрессивным течением заболевания, висцеральными метастазами.

По данным исследования IRIS, около 90% пациенток с мРМЖ, получающих лечение комбинацией палбоциклиба с ингибитором ароматазы и фулвестрантом, живы 24 месяца и более и 12 месяцев и более соответственно.

Моноэндокринотерапия чаще использовалась только при костном поражении у пациенток старше 65 лет и с отягощенным соматическим статусом¹¹.

Пандемия COVID-19 внесла коррективы в работу онкологической службы во всех странах. В США был проведен анализ влияния пандемии COVID-19 на выбор стратегии лечения больных HR+/HER2-негативным мРМЖ в реальной практике. Показано, что в начале пандемии доля больных, начинающих терапию ингибиторами CDK4/6 и ХТ в первой линии, снизилась, тогда как число

пациенток, получающих моноэндокринотерапию, увеличилось. Дело в том, что при лечении с использованием методов ХТ и ингибиторов CDK4/6 у пациентов может развиваться нейтропения, поэтому для снижения риска коронавирусной инфекции онкологи стали сознательно сокращать число пациенток, получающих агрессивное лечение. Но прошло всего несколько месяцев, и ситуация изменилась. Стало ясно, что для поддержания эффективности лечения необходимо продолжать использовать в первой линии терапии пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ ингибиторы CDK4/6. Поэтому доля пациенток, получающих ингибиторы CDK4/6 в первой линии лечения, увеличилась и стала больше, чем в допандемийный период (53%). Сократилась доля пациенток, получающих ХТ в качестве первой линии, и существенно сократилась доля пациенток, которым была назначена моноэндокринотерапия, – с 39

до 22%¹². Таким образом, даже в условиях пандемии COVID-19 осознанным выбором онкологов в качестве первой линии терапии у пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ являются ингибиторы CDK4/6 как самые эффективные агенты в лечении данного подтипа заболевания.

В заключение И.В. Колядина отметила, что данные реальной практики и клинических рандомизированных исследований ингибиторов CDK4/6 чрезвычайно важны и дают более полную картину для принятия решения о выборе конкретной терапевтической опции. Показана эффективность комбинации с палбоциклибом в широкой гетерогенной популяции пациентов в первой и второй линиях терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ.

Несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию, терапия ингибиторами CDK4/6 не только возможна, но и остается приоритетной.

Берем палитру и добавляем краски: оцениваем результаты локальной практики применения палбоциклиба

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Мона Александровна ФРОЛОВА представила результаты первого исследования реальной клинической практики применения палбоциклиба в России («Научно-исследовательская программа по изучению реальной практики инициации комбинированной терапии палбоциклибом для лечения пациенток с люминальным HER2-метастатическим раком молочной железы в России»), которое было поддержано исследовательским грантом компании «Пфайзер».

В ходе исследования изучали особенности назначения палбоциклиба и оценивали переносимость комбинаций с палбоциклибом в реальной клинической практике у широкой популяции пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ. В исследование было включено 105 больных в возрасте 29–75 лет, медиана возраста составила 57 лет. Из них 29,5% пациенток были моложе 50 лет. Большинство больных получали нео-/адъювантную химиотерапию и адъювантную эндокринотерапию (чаще использовался тамоксифен).

У 15,2% больных была *de novo* метастатическая болезнь, остальные пациентки имели рецидив заболе-

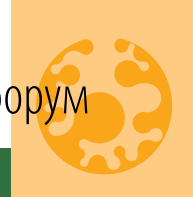
вания после радикального лечения. Безрецидивный интервал составил:

- < 24 месяцев от начала адъювантной эндокринотерапии – у 25,8% больных;
- ≥ 24 месяцев от начала, но < 12 месяцев от окончания адъювантной эндокринотерапии – у 41,6%;
- ≥ 12 месяцев после окончания адъювантной эндокринотерапии – у 29,2% больных.

Только висцеральные и только костные метастазы отмечались у 58,1 и 24,8% пациенток соответственно. У остальных больных выявлены смешанные метастазы. М.А. Фролова отметила, что только 20,8% пациенток получали комбинированную эндокринотерапию с палбоциклибом в первой линии терапии. Во второй линии терапии – 28,3%, в третьей – 30,2%,

¹¹ Lewis K. First-line treatment patterns In HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer in Europe // ESMO 2020 virtual meeting. Poster 4164.

¹² Kurosky S.K., Liu X., Meche A. et al. First-line treatment trends in metastatic breast cancer before and at the early stage of the COVID-19 pandemic in the United States // SABCS 2020 virtual meeting. Poster PS11-21.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

а в четвертой и более линиях терапии – 20,7% больных. Палбоциклиб назначался в комбинации с фулвестрантом и любым ингибитором ароматазы в 75 и 25% случаев соответственно.

В рамках настоящего анализа клиническая эффективность (полный ответ + частичный ответ + стабилизация болезни) зафиксирована у 79% больных. При медиане наблюдения 6,5 месяца (диапазон 1,1–31,9 месяца) медиана ВВП составила 6,0 месяцев (диапазон 1,0–28,0 месяцев).

У 73 больных были оценены токсичность и необходимость снижения дозы палбоциклиба. Редукция дозы потребовалась только 10 (13,7%) больным. Основными причинами являлись гематологическая токсичность и гепатотоксичность (только у одной пациентки). Полная отмена терапии палбоциклибом потребовалась трем больным в связи с развитием панцитопении, нейтропении, гепатотоксичности (только одна причина для каждой пациентки).

По результатам данного анализа, палбоциклиб преимущественно назначался у пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ в постменопаузе и с первичной/вторичной эндокринной резистентностью. Большинство больных имели висцеральные метастазы. Чаще терапию палбоциклибом инициировали в комбинации с фулвестрантом

во второй и последующих линиях лечения. В ходе исследования не было отмечено новых сигналов по безопасности терапии палбоциклибом.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости перемещения назначения палбоциклиба в первые линии терапии для достижения максимально возможных показателей выживаемости у пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ. М.А. Фролова отметила, что одним из важных условий эффективности лечения является плодотворный диалог между пациентом и врачом. В результате сотрудничества с врачом у пациента формируется приверженность к лечению, понимание закономерностей течения и прогноза заболевания, подходов к терапии. В свою очередь врач может быть уверен в комплаентности пациента, соблюдении им принципов мониторинга при конкретном виде лечения.

Для актуализации и активации диалога «пациент – врач» был инициирован цифровой проект для пациенток с мРМЖ «Говорить на одном языке». Идея создания такого проекта возникла в связи с малым количеством больных, готовых активно участвовать в диалоге с врачом, низкой осведомленностью, некорректным пониманием проблемы пациентками. Эти факторы создают барьер в выстраивании эффективного взаимодей-

ствия с врачом и в целом оказывают негативное влияние на процесс лечения. Кроме того, в медиапространстве имеется крайне ограниченная объективная информация для пациенток о метастатической форме РМЖ.

Цель digital-проекта – помочь пациенткам с мРМЖ получить информацию о своем заболевании, доступных методах диагностики и вариантах лечения, а также подготовить их к диалогу с врачом, сделать активным участником процесса лечения. Реализация этого проекта осуществляется через единую медийную экосистему, основным элементом которой является информационный портал наодном языке.рф. На сайте представлена информация о течении, подходах к лечению, факторах риска заболевания, в том числе о наследственных мутациях. Важной опцией является раздел-памятка «Что важно спросить у врача?». В этом разделе пациентки с мРМЖ могут посмотреть список вопросов, которые следует задать врачу или о которых не задумывались.

В заключение М.А. Фролова отметила, что проект «Говорить на одном языке» позволит пациенткам с мРМЖ не только получить информацию об особенностях течения заболевания и подходах к лечению, но и наладить взаимопонимание с врачом и в итоге улучшить результаты лечения мРМЖ.

Прорисовываем детали: важные вопросы обеспечения безопасности терапии ингибиторами CDK4/6

По словам Ларисы Владимировны БОЛОТИНОЙ, д.м.н., руководителя отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, долгосрочными целями лечения HR+/HER-негативного мРМЖ являются не только увеличение продолжительности жизни пациентов, быстрый и длительный

контроль симптомов заболевания, но и управляемый контроль безопасности терапии. При обсуждении вопросов лечения пациентов паллиативной группы, имеющих детерминированный опухолевый процесс, помимо эффективности выбранного режима лекарственной терапии необходимо оценить профиль его токсичности, сочетаемость с другими лекарственными средствами, в частности у пациентов с сопутствующей патологией.

Следует учесть возможность осуществления мониторинга нежелательных реакций, которые могут развиваться на фоне проведения терапии.

На сегодняшний день накоплены данные по оценке долгосрочного профиля безопасности применения палбоциклиба. В 2019 г. был представлен объединенный анализ рандомизированных клинических исследований цикла PALOMA. В этих исследованиях палбоциклиб применялся в сочетании с различными вариантами гормонотерапии. Авторами отмечены стабильный профиль



безопасности палбоциклиба, отсутствие кумулятивной токсичности в течение пятилетнего периода наблюдения. По мнению исследователей, палбоциклиб в сочетании с эндокринотерапией остается безопасным и эффективным режимом лечения пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ¹³.

Данные исследований PALOMA-2 и PALOMA-3 продемонстрировали, что прием препарата палбоциклиб в комбинации с летрозолом или фулвестрантом способствует значительному улучшению показателей ВВП наряду с благоприятным профилем безопасности, в том числе у женщин старшей возрастной группы. Данная подгруппа больных имела сопоставимое с другими возрастными группами преимущество в отношении достижения основной первичной точки по сравнению с режимами монотерапии. Эти данные подтверждают возможность длительного использования палбоциклиба у больных HR+/HER2-негативным мРМЖ.

Важно, что редукция дозы палбоциклиба из-за нежелательных явлений не оказывала негативного влияния на эффективность терапии, что подтверждает возможность длительного сохранения эффективного режима лечения. Дополнительные сведения о безопасности терапии палбоциклибом можно почерпнуть из исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики. Докладчик рассмотрела результаты оценки безопасности палбоциклиба, полученные в ходе исследований реальной практики IRIS и POLARIS. Исследование IRIS было проведено в онкологических центрах США, Аргентины, Канады и Германии. Часть пациентов с HR+/HER2-негативным мРМЖ в исследовании

IRIS получала палбоциклиб в сочетании с ингибитором ароматазы. На фоне терапии более чем 80% больных с мРМЖ не требовали редукции дозы палбоциклиба.

Сочетание палбоциклиба с фулвестрантом также показало хороший уровень безопасности и еще реже требовало коррекции дозы в связи с нежелательными явлениями (НЯ). Около 80–90% больных продолжали получать препарат в полной лечебной дозе^{6–9}.

В исследование POLARIS включено 1500 реальных пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ из ста центров США и Канады. В рамках исследования проведена оценка частоты временного прекращения терапии и случаев редукции дозы палбоциклиба. Полученные показатели сравнили с данными исследования PALOMA-2. Кроме того, исследователи дополнительно проанализировали частоту и тяжесть развития нежелательных реакций на протяжении применения палбоциклиба в клинической практике. Сравнительный анализ частоты временного прекращения лечения палбоциклибом в исследованиях POLARIS и PALOMA-2 показал, что в реальной практике временное прекращение приема палбоциклиба встречается существенно реже, а частота редукции дозы является сопоставимой при использовании препарата в первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ.

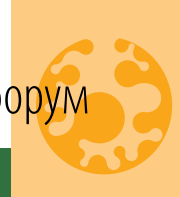
По данным исследования, палбоциклиб характеризуется стабильным профилем НЯ и соотношением степени их выраженности в условиях реальной практики¹⁴. С учетом наличия в клинической практике нескольких препаратов из группы ингибиторов CDK4/6 с принципиально схожей эффек-

тивностью, при выборе конкретного препарата необходимо учитывать профиль его токсичности. В 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа восьми рандомизированных клинических исследований с участием 2799 пациентов с люминальным HER2-негативным мРМЖ. В нем представлены данные по частоте НЯ при использовании палбоциклиба, рибоциклиба или абемациклиба. В рамках исследований 873 пациентки получали палбоциклиб, 1153 – рибоциклиб, 773 – абемациклиб. В пяти протоколах исследований ингибиторы CDK4/6 применялись в сочетании с ингибитором ароматазы (1524 пациентки), в трех протоколах – с фулвестрантом (1275 больных). Данные метаанализа показали, что при схожей эффективности терапии в отношении первичной конечной точки (ВВП) существуют значимые различия в профиле безопасности каждого из ингибиторов CDK4/6. Так, для палбоциклиба более выраженным побочным эффектом по сравнению с другими препаратами данной группы была нейтропения 3–4-й степени, тогда как для рибоциклиба и абемациклиба – гастроинтестинальная токсичность. Важно отметить, что разница в частоте развития нейтропении 3–4-й степени для палбоциклиба и рибоциклиба была недостоверна, так же как и частота отмены терапии в связи с развитием НЯ. При приеме рибоциклиба часто отмечались тошнота и рвота, а для абемациклиба было характерно развитие диареи по сравнению с палбоциклибом¹⁵. Достоверно чаще из-за НЯ пациенты досрочно прекращали терапию абемациклибом по сравнению с палбоциклибом.

¹³ Finn R.S., Rugo H.S., Gelmon K.A. et al. Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: updated analysis with up to 5 years of follow-up // *Oncologist*. 2021. Online ahead of print.

¹⁴ Rocque G.B., Blum J.L., Montero A. et al. Understanding palbociclib practice patterns in a real-world setting // *ASCO QCS 2019*. Poster 200.

¹⁵ Desnoyers A., Nadler M.B., Kumar V. et al. Comparison of treatment-related adverse events of different cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: a network meta-analysis // *Cancer Treat. Rev*. 2020. Vol. 90. P. 102086.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

Характерными особенностями профиля переносимости препаратов из группы ингибиторов CDK4/6 являются такие виды токсических реакций, как гематологические (все ингибиторы CDK4/6), сердечно-сосудистые (только рибоциклиб, абемациклиб), гастроинтестинальные (только абемациклиб).

Это важно учитывать при назначении терапии, поскольку большинство пациенток с мРМЖ составляют женщины старшей возрастной группы. Средний возраст больных на момент установления диагноза превышает 60 лет. Большинство из них могут иметь сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, получать соответствующую лекарственную терапию. Более того, в современных условиях приходится учитывать возможность заболевания пациенток с РМЖ коронавирусной инфекцией.

Так, в настоящее время опубликованы данные о факторах риска развития COVID-19 у пациентов со злокачественными новообразованиями, одними из которых в том числе являются наличие метастатического процесса и как минимум одной сопутствующей патологии¹⁶.

В 2020 г. были представлены результаты международного анализа, который показал, что каждая вторая из пяти пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ, получающих первую линию терапии, имеет факторы риска удлинения интервала QTc. Они могут быть связаны как с сопутствующей патологией (топ-3 включает хроническую сердечную недостаточность – 34% пациентов, желудоч-

ковую аритмию – 30% пациентов, перенесенный инфаркт миокарда – 21% пациентов), так и с сопутствующей терапией (топ-3 включает применение нестероидных противовоспалительных препаратов – 66% пациентов, антиэметиков – 43% пациентов, антидепрессантов – 16% пациентов)¹⁷. Вместе с тем данные исследования PALOMA-2 наглядно демонстрируют, что палбоциклиб не оказывает влияния на интервал QTc в рекомендованной дозе 125 мг в сутки. Ни у одной пациентки не было зафиксировано ни одного случая удлинения интервала QTc более 480 мс или более чем на 60 мс от исходного уровня при приеме палбоциклиба в комбинации с летрозолом. Отметим, что в исследование разрешилось включать женщин со стартовым удлинением интервала QTc первой степени¹⁸. Различия в профиле токсичности ингибиторов CDK4/6 обуславливают различия в рекомендациях по мониторингу НЯ при приеме каждого из препаратов. Для палбоциклиба единственной обязательной рекомендацией для мониторинга безопасности и управления терапией является общий анализ крови¹⁹.

Для рибоциклиба помимо гематологической токсичности характерна токсичность, связанная с удлинением интервала QTc, поэтому рекомендуется проводить электрокардиографию, а также исследование электролитов сыворотки крови. На фоне лечения препаратами рибоциклиб и абемациклиб в дополнение к общему анализу крови рекомендуется оценка функциональных тестов печени^{20, 21}.

Таким образом, данные длительного наблюдения за больными HR+/HER2-негативным мРМЖ в рандомизированных клинических исследованиях и исследованиях реальной клинической практики подтверждают отсутствие кумулятивной или отсроченной токсичности при приеме палбоциклиба. Редукция дозы палбоциклиба при применении в реальной клинической практике у гетерогенной популяции пациентов встречается реже, чем представлено в рандомизированных клинических исследованиях. Палбоциклиб является безопасным и высокоэффективным противоопухолевым средством, требует проведения только одного вида лабораторного мониторинга для управления терапией, что снижает стоимость лечения и частоту посещения пациентами медицинских учреждений, минимизируя риск инфицирования COVID-19.

Наносим заключительные штрихи: дискуссия

В лечении HR+/HER2-негативного мРМЖ наступила новая эра, появились новые терапевтические возможности, позволяющие улучшить прогноз, существенно увеличить продолжительность и качество жизни больных. Результаты анализа реальной клинической практики применения комбинации палбоциклиба с эндокринотерапией подтверждают ее высокую эффективность у гетерогенной популяции пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ, которая не ограничена критериями включения и невключения в рандомизированные клинические исследования. ☺

¹⁶ Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10241. P. 1907–1918.

¹⁷ Mahtani R. Presence of comorbidities and use of concomitant medications associated with QTc prolongation/torsades de pointes in patients receiving first-line therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer // SABCS 2020 virtual meeting. Poster PS7-59.

¹⁸ Durairaja C., Ruiz-Garcia A., Gauthier E.R. et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer // Anticancer Drugs. 2018. Vol. 29. № 3. P. 271–280.

¹⁹ Инструкция по применению лекарственного препарата Итулси (палбоциклиб) для медицинского применения (РУ ЛП-003878).

²⁰ Инструкция по применению лекарственного препарата Рисарг (рибоциклиб) для медицинского применения (РУ ЛП-004670).

²¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Зенлистик (абемациклиб) для медицинского применения (РУ ЛП-005715).



XXI 23–25
сентября 2021
**КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



WWW.CONGRESS-ROU.RU

Реклама

Организаторы:



При поддержке:



eau



Клуб ОНКОЛОГОВ

Московской области

III СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

22 октября 2021 года

МОСКВА | HOLIDAY INN LESNAYA

ФОРМАТ СЪЕЗДА: ГИБРИДНЫЙ

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Очная встреча состоится
в HOLIDAY INN LESNAYA
(Москва, ул. Лесная, д. 15)

Трансляция будет
осуществляться в личном
кабинете на сайте проекта

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Нейроэндокринные опухоли
- Онкоурология
- Опухоли
гепатопанкреатодуоденальной зоны
- Патоморфология
- Адъювантная терапия
- Организация здравоохранения
в онкологии

ONCO-CONFERENCE.RU

ОРГАНИЗАТОРЫ:



Правительство
Московской
области



Министерство
здравоохранения
Московской
области



ФГБУ «Национальный
исследовательский
центр радиологии»
Министерства
здравоохранения РФ



МНИОИ
им. П.А.Герцена-
филиала ФГБУ
«Национальный
медицинский
исследовательский
радиологический центр»
Минздрава России



Подольская
городская
клиническая
больница



Ассоциация
организаторов
здравоохранения
в онкологии

Ассоциация
организаторов
здравоохранения
в онкологии



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

