



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

МАЙ 2021 № 2 (42)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

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

Дорогие коллеги!

Вы держите в руках очередной номер газеты «Онкология Сегодня». Как видно из его содержания, мы потихоньку выходим из коронавирусной тематики и возвращаемся к обычной повестке дня. Хотя основная статья все же посвящена COVID-19, но это уже не про то, как бороться с последствиями, а о том, как предотвратить проблему. Появление вакцины дарит надежду, что острота темы COVID-19 останется в прошлом и у нас, и у наших пациентов. И здесь, как мне кажется, нелишне обозначить свою позицию еще раз: с моей точки зрения, точки зрения врача и научного работника, сейчас польза вакцинации однозначно перевешивает ее риски.

В отношении же онкологии мы постарались охватить достаточно большой круг тем, накопившихся за это время. Новые мишени (RET при НМРЛ), новые технологии (искусственный интеллект), новые возможности государственной медицины (NGS по ОМС), новый взгляд на старые подходы (всем ли достаточно площади тела для безопасного и эффективного расчета дозы цитостатиков).

Да, и еще немножко про COVID... Как мы уже писали ранее, эта болезнь оставит в нашей практике не только плохое. Хоть и не в этом номере газеты, но, надеюсь, в следующем можно будет подробно обсудить добрую традицию, которую начали производители Sputnik V, — публиковать результаты исследований отечественных препаратов в виде полнотекстовых статей в престижных зарубежных журналах. Рад сообщить, что эта традиция реализована теперь и в онкологии.

МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА

Вакцинация онкологических пациентов

Затяжная пандемия новой коронавирусной инфекции подняла вопрос о первоочередной вакцинации уязвимых групп населения, особенно онкологических больных. За время пандемии ученые из разных стран ускоренными темпами создали более 180 вакцин против COVID-19, но одобрены к применению пока лишь около десяти из них. По мере того как массовая вакцинопрофилактика COVID-19 набирает обороты, все более актуальным становится вопрос: насколько вакцины против коронавирусной инфекции эффективны и безопасны для людей с онкологическими заболеваниями? Поиском ответа озадачились исследователи из разных стран мира.

ПАРАДОКСАЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Профессор Йельского университета иммунобиолог Акико Ивасаки предложила обратиться к особенностям иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции. Как известно, противовирусный иммунитет человека подразделяется на врожденный и приобретенный. Реакции врожденного иммунитета — это система быстрого реагирования на внедрение в организм инфекционного агента. Они неспецифичны и предназначены для того, чтобы дать немедленный отпор чужеродным элементам. Активация реакций врожденного иммунитета, в свою очередь, приводит к запуску системы приобретенных иммунных реакций, направленных на определенные мишени. Ключевыми звеньями приобретенного, или адаптивного, иммунитета являются Т- и В-лимфоциты. Т-хелперы активируют остальные клетки системы приобретенного иммунитета, Т-киллеры уничтожают собственные клетки организма, инфицированные вирусом, а В-лимфоциты вырабатывают антитела, тропные



к инфекционному агенту и подходящие к нему по структуре, как ключ к замку. Антитела связывают антиген, инактивируют его, после чего комплекс антиген-антитело утилизируется и элиминируется.

Помимо антител непосредственным блокирующим действием на любой вирус обладают интерфероны (ИФН). Как известно, некоторые из них проявляют и противоопухолевые свой-

ства. Весьма заманчиво выглядит перспектива совместить два эффекта в одном препарате, но пока это, увы, остается лишь мечтой ученых. При ОРВИ интерфероны используют топически во входных воротах инфекции в виде капель или спреев, так как ИФН непосредственно активируют протеиновые комплексы, блокирующие репликацию вирусов. Однако новый коронавирус обладает весьма неприятным свойством обо-

рачивать собственные защитные механизмы организма против него самого. Например, имеет место слишком длительная персистенция ИФН I типа, что ассоциировано с худшим прогнозом течения и исхода коронавирусной инфекции. Акико Ивасаки предостерегает от использования рекомбинантного ИФН на поздних сроках заболевания. По ее мнению, ИФН можно применять лишь в качестве профилактики COVID-19 или на самых ранних этапах инфекционного процесса, в том числе и у онкологических пациентов. Ведь цитокиновый шторм при тяжелых формах COVID-19 и так вызывает массивный выброс разных цитокинов, направляющих иммунные реакции на ложный путь, что ведет к полиорганному поражению.

НЕ ВСЕ ВАКЦИНЫ ОДИНАКОВЫ

Попытки разработать вакцины как можно скорее продиктованы сохраняющейся остротой эпидемиологической ситуации. Беспрецедентно,

Продолжение на с. 2 ▶

НОВОСТИ

Уколоться и забыть: российские реалии

Минздрав внес в инструкцию для вакцины «Спутник V» рекомендации для пациентов со ЗНО. В ней говорится, что с учетом недостатка информации вакцинация против COVID-19 может представлять определенный риск для пациентов с аутоиммунными заболеваниями и злокачественными опухолями, а у больных с иммунодефицитом и находящихся на иммуносупрессивной терапии возможен недостаточный иммунный ответ.

Значит ли это, что таких пациентов вакцинировать не стоит? Нет, конечно! По словам главного внештатного онколога Минздрава России, генерального директора ФГБУ

«НМИЦ радиологии», директора МНИОИ им. П.А. Герцена, академика РАН Андрея Дмитриевича Каприна, онкологические новообразования не являются противопоказанием для вакцинации против коронавирусной инфекции, в том числе и препаратом «Спутник V». Однако все пациенты с онкологическим заболеванием в анамнезе должны прививаться по согласованию с лечащим врачом и под его тщательным наблюдением.

А поскольку любая вакцинация онкологических пациентов должна основываться на научных данных, подтверждающих ее эффективность, в настоящее время проводится исследование по оценке эф-

фективности и безопасности вакцины «Спутник V» при участии 250 онкологических больных-добровольцев, дизайн которого был разработан еще полгода назад НМИЦ радиологии совместно с Национальным исследовательским центром эпидемиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Андрей Дмитриевич отметил, что исследования с участием онкологических больных требуют особого внимания, аккуратности и строгого научного подхода.

А могут ли онкологические пациенты привиться от коронавирусной инфекции вакциной иностранного производства? Ведь некоторые из них привыкли думать, что зарубежные препараты действеннее,

вакцины — лучше. Для таких людей, с предубеждением относящихся к отечественным иммунопрепаратам, одна израильская клиника даже попыталась наладить иммунизацию вакцинами Pfizer и Moderna на территории Международного медицинского кластера «Сколково». Однако ввоз в Россию незарегистрированных в нашей стране вакцин против нового коронавируса запрещен. Все больше появляется данных о том, что некоторые из этих иммунопрепаратов увеличивают вероятность тромботических осложнений, которые крайне нежелательны у онкологических пациентов.

Подготовила **Ирина Ковалева**

Вакцинация онкологических пациентов

◀ Окончание, начало на с. 1

но факт: в клинических испытаниях на людях к началу 2021 года тестировалась 61 вакцина против новой коронавирусной инфекции, причем 17 из них находились на завершающих стадиях изучения. Еще 85 препаратов проходили доклинические испытания на животных. Акико Ивасаки ожидает, что вакцины первых поколений против COVID-19 будут максимально иммуногенными — это позволит стабилизировать уровень заболеваемости и предотвратить дальнейшее распространение вируса. Но особый интерес представляют вакцины, действующие на самом раннем уровне защиты от проникновения вируса — на уровне слизистых («мукозные» вакцины). Эти вакцины не нужно вводить парентерально. Их называют вакцинами будущего. Подобно ИФН, мукозные иммунопрепараты наносят на слизистые оболочки носа, рассчитывая на развитие местного (барьерного, или «стерильного», т.е. возникающего до проникновения патогена во внутреннюю среду организма), а затем и системного иммунитета.

Открытие механизма проникновения SARS-CoV-2 в клетку путем связывания с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) дало возможность разработать вакцины двух типов. Первые созданы на основе инактивированного возбудителя с использованием генетических технологий. Они подавляют экспрессию S-белка вириона, который способствует прикреплению вируса и его слиянию с мембраной клетки. Вакцины второго типа влияют на синтез S-белка путем введения определенных последовательностей ДНК или мРНК, «упакованных» в современные формы адресной доставки активных лекарственных веществ — наночастицы или липосомы.

Интересно отметить, что липосомальный транспорт также считается одним из перспективных направлений повышения эффективности противоопухолевой терапии. Капиллярные аномалии, дефекты эндотелия в опухолевой ткани, снижение лимфодренажа способствуют накоплению липосом во внутритканевом пространстве солидных опухолей. Данное явление описано как EPR — «эффект повышенной проницаемости сосудов». Заключение противоопухолевых препаратов в структуру липосомы увеличивает их накопление в опухолевой ткани, где липосомальные структуры непрерывно высвобождают лекарственное вещество. Однако специалисты высказывают обоснованные опасения по поводу повышенного поглощения липосомальных вакцин тканью опухоли.

Как минимум две передовые вакцины, которые сейчас проходят клинические испытания, изготовлены на основе липосом. Есть основания полагать, что при применении у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) часть введенной дозы активного вещества будет поглощена опухолевой тканью и исключена из системного действия. Еще одним поводом для беспокойства эксперты называют возможную модификацию противоопухолевого иммунитета с последующим влиянием на течение заболевания и изменение чувствительности к иммунотерапии. С учетом особенностей фармакокинетики липосом группа онкофармакологов под руководством профессора Рафаэлле Фанчуллино из Института онкологии Гюстава Русси (Париж, Франция) рекомендует воздержаться от введения липосомальных вакцин пациентам с солидными опухолями до получения исчерпывающих данных о распределении иммунопрепарата в организме после введения таким больным.

НЕЛЬЗЯ ЛИ ПОКОНКРЕТНЕЕ?

Профессор онкологии Вашингтонского университета (Сиэтл, США) и главный редактор авторитетного журнала *JAMA Oncology* Нора Дисис считает, что практикующим онкологам нужны конкретные рекомендации, поскольку вопрос об использовании вакцин у больных ЗНО стоит достаточно остро. Ранее высказывалось мнение, что наличие онкологического заболевания и проведение противоопухолевого лечения снижают иммунный ответ пациента на вакцины против COVID-19. Однако результаты исследования влияния других противовирусных вакцин на иммунный ответ таких больных свидетельствуют о том, что и у этой категории пациентов вакцинация эффективна.

Например, существует внушительная база исследований эффективности вакцинации против гриппа у онкологических пациентов, свидетельствующая о том, что в целом она обеспечивает противогриппозную защиту этих больных, сопоставимую с эффективностью вакцинации у людей без опухолевой патологии. То же самое касается и формирования иммунитета после введения пневмококковой вакцины, которую пациенты онкологов, по мнению Дисис, должны получать в приоритетном порядке. Доступность же иммунопрофилактики новой коронавирусной инфекции может зависеть от того, рассматриваются ли больные со ЗНО в данном контексте как уязвимый контингент. Те, кто подвержен более высокому риску развития тяжелого процесса в случае заболевания COVID-19, очевидно, имеют большую потребность в вакцинации. Онкологические пациенты принадлежат к данной категории, хотя исследованиям в этом направлении пока не хватает четкости. Отчасти потому, что такие больные представляют собой гетерогенную группу, то есть степень риска при заболевании COVID-19 у пациентов со ЗНО не одинакова и зависит от конкретного онкологического диагноза. Также высказывается предположение, что у пациентов онколога, как и в общей популяции, риск тяжелого течения коронавирусной инфекции обусловлен сопутствующими заболеваниями.

В отношении липосомальных вакцин профессор Дисис не столь категорична, как ее французские коллеги. Липосомальная технология доставки лекарств была изначально разработана для лечения ЗНО. Исследования показали, что организм пациентов действительно способен генерировать иммунные реакции на белковые онкомаркеры после введения вакцин этого типа. Таким образом, вакцины, созданные на основе генетических технологий, могут оказаться наиболее эффективными для больных ЗНО, особенно с солидными опухолями. При этом нельзя исключать необходимость коррекции дозирования, в особенности при первом введении вакцины пациенту; кроме того, нужно учитывать возможный бустер-эффект при составлении графика введения липосомальных вакцин и противоопухолевых препаратов. Предстоит еще выяснить, способна ли активная терапия повлиять на иммунный ответ пациента на вакцинацию, и если да, то не следует ли приурочивать введение вакцины против коронавируса к циклам терапии.

АТТЕНУИРОВАННЫМИ — НЕ ПРИВИВАТЬ!

Имунопрепараты против коронавируса могут быть и другого (не липосомального) строения и механизма действия: вакцины на основе белков, противовирусные векторные на основе аденовирусов и инактивированные или аттенуированные коронавирусные вакцины. Последние из перечисленных, в особенности ослабленные противовирусные вакцины, содержащие живой возбудитель, — не лучший вари-

ант для онкологических больных, тем более с быстро прогрессирующим ЗНО и/или находящимся на агрессивной химиотерапии. В условиях иммунокомпрометации ослабленные живые вирусы могут вызвать активную инфекцию, спровоцировав то самое заболевание, от которого планировалось защитить пациента.

В особом порядке предлагается рассматривать случаи из области онкогематологии. При ЗНО кроветворной ткани и в результате их лечения иммунная система поражается более глубоко и структурно, следствием чего зачастую является глубокая иммуносупрессия. Данные о вакцинации пациентов, находящихся в активной фазе онкогематологического заболевания, требующего интенсивной терапии, практически отсутствуют, что вполне объяснимо. Однако после того, как эти больные достигают ремиссии, можно успешно проводить вакцинацию. Таким образом, индивидуальные факторы риска, зависящие от вида ЗНО, локализации опухоли и сопутствующей патологии, должны определять индивидуальный выбор иммунопрепарата при вакцинации онкологических больных против SARS-CoV-2.

О ПОПУЛЯЦИОННОМ ИММУНИТЕТЕ

Один из наиболее обсуждаемых вопросов сейчас — это так называемый эффективный популяционный иммунитет. Большинство экспертов сходятся во мнении, что для констатации наличия популяционного иммунитета необходимо, чтобы 70–80 % людей имели иммунную защиту от SARS-CoV-2, приобретенную в результате вакцинации и/или перенесенной инфекции. Такое целеполагание представляется сомнительным с учетом угасания иммунного ответа и снижения титра антител после перенесенного заболевания в течение ближайших месяцев. Поэтому эксперты считают, что в ближайшее время противоэпидемические мероприятия и ограничения не будут отменены. Сегодня сложно найти сообщество, в котором хотя бы 20 % людей обладали иммунитетом против новой коронавирусной инфекции. Никто не знает, как долго будет поддерживаться популяционный иммунитет, потому что кампания по вакцинопрофилактике только разворачивается. Мы недостаточно знаем о защитном уровне антител и Т-клеток у людей, которые выздоравливают после инфекции, чтобы точно прогнозировать, как долго будет сохраняться иммунитет в популяции. Кроме того, нужно учитывать и индивидуальные особенности: при других патологиях известны примеры отсутствия иммунного ответа на введение вакцины, а также отдельные случаи заболевания и тяжелого течения инфекций среди привитых. Возвращение к «доковидному» образу жизни эксперты считают преждевременным и опасным, пока не будет произведена массовая вакцинопрофилактика COVID-19.

Кстати, снижение уровня антител само по себе Акико Ивасаки не считает серьезной причиной для беспокойства и тем более для отказа от дальнейшего поиска вакцин. Во-первых, мировые разработчики иммунопрепаратов пошли по пути создания бустерных вакцин, стимулирующих гораздо более прочный и длительный иммунитет, который сохраняется годами. Во-вторых, даже после снижения титра антител у пациента сохраняются В-клетки памяти, специфичные к конкретному антигену, а также Т-клеточный иммунный ответ на вирусный антиген. Иммунные реакции при повторном столкновении с коронавирусом будут более быстрыми, специфичными и эффективными. Вполне вероятны легкое течение или бессимптомная инфекция.

Подготовила

к. м. н. Екатерина Демьяновская

RASSC

Приглашаем вас подключиться к Telegram каналу Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC)

- Мнения экспертов: онкологов и врачей смежных специальностей
- Новости, анонсы, статьи, презентации
- Видео
- Постеры, памятки: алгоритмы профилактики, диагностики и лечения нежелательных явлений противоопухолевой терапии
- Highlights конференций, школ в области поддерживающей терапии

rassconco

Быстро, доступно, всегда в вашем смартфоне!

Реклама

Шаг к разгадке экстраординарных ответов на лечение

Проводя противоопухолевое лечение, врач обычно знает, какую выраженность и длительность эффекта можно ожидать у «усредненного» пациента. Однако у некоторых больных опухоли демонстрируют исключительную реакцию на терапию. В англоязычной литературе подобных счастливых случаев с неожиданно длительными и глубокими ответами опухоли на применение различных противоопухолевых препаратов, выживающих значительно дольше, чем пациенты с такими же по гистологическому типу и стадии злокачественными новообразованиями (ЗНО) при аналогичном лечении, называют *extraordinary responders*. На русский это словосочетание можно перевести как «пациенты, достигшие экстраординарного ответа на лечение» (ДЭО-пациенты).

Причины подобных феноменальных ответов долгие годы оставались неизвестными, а значит, и их достижение — непрогнозируемым. В связи с этим в 2014 году Национальный институт рака (NCI, США) запустил исследование, направленное на выявление тех молекулярно-генетических особенностей опухолей ДЭО-пациентов, которые обуславливают необычайно выраженный и продолжительный ответ данной категории больных на лечение.

НЕОБЫЧНЫЕ СВОЙСТВА

В начале 2020 года группа ученых под руководством директора Центра геномики рака NCI Луи Штаудта, исследовавшая опухоли у 100 ДЭО-пациентов, обнаружила 6 случаев герминальных мутаций, потенциально значимых для раскрытия феномена таких больных. А в конце ноября того же года Штаудт с соавторами опубликовали в журнале *Cancer Cell* результаты другой научной работы, выполненной в рамках данного проекта. Она касается исследования образцов опухолевой ткани, взятых у 111 ДЭО-пациентов. У 26 из них ученым удалось выявить необычные свойства опухолевых клеток, потенциально обуславливавших уникальный ответ на лечение.

признаки исключительности

В рамках исследования ДЭО-пациентом считали человека, достигшего полной или частичной ремиссии на терапии, которая в среднем эффективна менее чем у 10% подобных больных. Причем при условии, что продолжительность ответа у данного пациента как минимум в 3 раза превышает медиану времени ответа в аналогичных клинических ситуациях.

Для обнаружения мутаций, изменений числа ДНК-копий, aberrантного метилирования, экспрессии аномальных генов и клеточного состава микроокружения опухоли Штаудт и его коллеги использовали несколько молекулярно-генетических методов. А предполагаемые механизмы исключительных ответов ученые разделили на 4 условные категории: ответ на повреждение ДНК ($n = 15$), внутриклеточный сигнальный путь ($n = 9$), благоприятные геномные характеристики ($n = 9$) и необычная иммунологическая активность ($n = 16$). У многих больных из этой необычной группы было задействовано два или более из указанных механизмов.

У 26 ДЭО-пациентов были выявлены различные типы опухолей: головного мозга (8), ЖКТ (6), молочной железы (4), легкого (2) и по одному случаю опухоли поджелудочной железы, эндометрия, яичника и мочевого пузыря, а также холангиокарцинома. Большинство пациентов (65%) получали химиотерапию, включавшую препараты, повреждающие ДНК. Более чем у половины больных (54%) использовалась таргетная терапия. Некоторые пациенты получали оба вида лечения.

ОТВЕТ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК

В качестве иллюстрации исключительного ответа больных на повреждение ДНК авторы исследования приводят два клинических случая. В обоих массивные повреждения ДНК клеток опухоли были вызваны химиотерапией.

При исследовании образцов опухолевой ткани, взятых у 111 ДЭО-пациентов, у 26 из них обнаружили необычные свойства опухолевых клеток, которые обусловили уникальный ответ на лечение

Первый пациент с мультиформной глиобластомой (МГБ) после нейрохирургической операции получал лучевую терапию, а также цитотоксические химиопрепараты алкилирующего действия — кармустин и темозоломид. Оба препарата действуют на азотистые основания и фосфатные группы ДНК, что приводит к разрывам и «сшивкам» ее молекулы, а в конечном итоге — к блокаде деления опухолевой клетки и апоптозу. Результатом такой терапии у ДЭО-пациента стал полный ответ, длящийся более 10 лет. Это не только в разы больше, чем ожидаемая длительность ответа при глиобластоме, но и многократно превышает ожидаемую продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием.

Второй больной с метастатической аденокарциномой толстой кишки продемонстрировал почти полный ответ продолжительностью 45 месяцев. Доктор Штаудт и его коллеги объясняют этот уникальный результат тем, что после темозоломида был применен инновационный препарат TRC102 (метоксимиин) в рамках клинического исследования I фазы. Это средство ингибирует путь эксцизионной репарации азотистых оснований ДНК, благодаря которому опухолевые клетки приобретают устойчивость к алкилирующим препаратам, подобным кармустину и темозоломиду.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ

Как пример данного механизма исключительного ответа приводится клинический случай больного с гастроинтестинальной стромальной опухолью с делецией экзона 11 гена *c-KIT*. После продолжительного ответа на иматиниб, активный при ЗНО с мутациями гена *c-KIT*, наступил рецидив. Но затем был достигнут полный и длительный ответ на терапию сунитинибом. Генетический анализ ДНК опухолевой ткани выявил высокую экспрессию сразу трех генов, кодирующих тирозинкиназы, по отношению к которым активен сунитиниб (*KDR*, *FLT1* и *FLT3*). По мнению авторов, это и может послужить объяснением исключительной реакции опухоли данного больного на лечение.

БЛАГОПРИЯТНЫЕ ГЕНОМНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Однако в ряде случаев длительность ответа на терапию не является «заслугой» лечения, а обусловлена лишь проявлением более «добрых» биологических характеристик опухоли конкретного пациента.

Опухоли с такими свойствами — глиобластомы и астроцитомы высокой степени злокачественности — были обнаружены у нескольких пациентов, демонстрировавших необъяснимо долгий ответ на лечение. Оказалось, что во всех описываемых случаях опухолевые клетки имели

атипичные геномные aberrации, нехарактерные для опухолей высокой степени злокачественности и преимущественно встречающиеся при низко злокачественных глиомах, что ассоциируется с индолентным течением последних. По мнению авторов, в этом и заключается причина необычайно сильных и длительных ответов на лечение у вышеописанных больных.

К тому же клетки опухоли экспрессировали высокие уровни PD-1 и PD-L1, а также интерферона-гамма — цитокина, связанного с благоприятным ответом на блокаду иммунных контрольных точек. Сочетание этих факторов и привело к столь выраженному ответу на лечение, который наблюдается только у 3% больных раком мочевого пузыря.

«Цель нашей работы состояла в том, — пишет в конце своей статьи доктор Луи Штаудт, — чтобы понять, какие факторы помогли данным пациентам достичь экстраординарного ответа на лечение.

Мне кажется, нам удалось найти правильный ответ на интересовавший нас вопрос для значительной части участников исследования, а в ходе дальнейших изысканий мы получим еще более точные данные».

Подготовил **к.м.н. Александр Рылов**



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

Реклама

NGS теперь в ОМС: что изменилось в практике онколога

Пока внимание врачей и пациентов было приковано к пандемии, произошло важное событие, которое не должно остаться незамеченным. В Москве и ряде других регионов России для онкологических пациентов бесплатно (по ОМС) стал доступен анализ мутаций в генах *BRCA1/2* методом NGS. За полгода уже более 600 больных прошли современную генетическую диагностику и получили персонализированную терапию. Переход на принципиально новый уровень в диагностике онкологических заболеваний стал возможен благодаря регистрации первой отечественной тест-системы на основе технологии секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) в качестве медицинского изделия.

Алексей Александрович РУМЯНЦЕВ

К.м.н., онколог отделения лекарственных методов лечения №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Ирина Анатольевна ДЕМИДОВА

К.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией ГАУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ



Владислав Айкович МИЛЕЙКО

Молекулярный биолог, директор центра молекулярной онкологии «ОнкоАтлас»



Александр Олегович РЕЗНИК

Врач-генетик сети клиник МЕДСИ



стательной железы. Стимулом к расширению рекомендаций послужило не только развитие технологии, но и ценность результатов такого тестирования для клиники. Практикующему онкологу результаты NGS-исследования открывают широкие возможности персонализированного подхода к выбору терапии, поскольку наличие определенных типов мутаций служит основанием для назначения таргетной терапии PARP-ингибиторами.

Новый подход к лечению онкологических пациентов, основанный на индивидуализированном подборе терапии с учетом данных молекулярного профилирования опухоли, получил название прецизионной онкологии. Персонализация терапии — основной способ повысить эффективность лечения. Для подбора наилучшей терапии конкретному пациенту необходима информация об особенностях опухоли, при этом распространенные рутинные исследования на основе технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) не позволяют получить ее в полном объеме. Главные преимущества ПЦР-исследований — относительная дешевизна и простота выполнения, но есть существенный недостаток — ограниченная информативность: доступные исследования нацелены на выявление самых частых мутаций и сфокусированы на наследственных, но не соматических изменениях.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ

NGS является единственным эффективным методом молекулярного профилирования. Выполнение молекулярно-генетических исследований — важнейший этап, необходимый для выбора тактики лечения онкологических пациентов. Согласно российской статистике, такие исследования требуются более чем 100 тысячам пациентов ежегодно, а большинству из них необходимо несколько исследований, но сейчас число фактически проведенных анализов едва достигает 30 тысяч. В основной массе это рутинные анализы, выполняемые различными методами, каждый из которых имеет свои ограничения в детекции полного спектра генетических нарушений. По результатам подобных ис-



следований не удастся полноценно оценить репертуар изменений в опухоли и подобрать наиболее эффективную схему лечения.

Накопленные данные молекулярно-генетических профилей различных опухолей привели к расширению списка биомаркеров, рекомендованных для анализа. Вместо исследования единичных мутаций целесобразным становится анализ протяженных регионов или даже полной последовательности всего экзона или генома оказывается слишком дорогим, трудозатратным и в большинстве случаев избыточным. В связи с этим в практической деятельности онкологов возникла потребность в создании простых масштабируемых решений конкретных клинических задач. Ключ к решению проблемы лежит в использовании секвенирования нового поколения, или высокопроизводительного секвенирования (NGS) панелей генов. Поясним почему.

Исследования на основе технологии NGS сегодня все чаще становятся методом выбора, когда необходимо поставить точный молекулярно-генетический диагноз. Наблю-

дается изменение парадигмы диагностического поиска: на смену точечным исследованиям с ограниченной информативностью приходят комплексные анализы, результаты которых обеспечивают полноту клинической картины и помогают выбрать правильное направление лечения. Это в полной мере относится и к онкологии, которая традиционно является локомотивом развития персонализированной медицины.

ПРЕЦИЗИОННАЯ ОНКОЛОГИЯ

Разработанный компанией «ОнкоАтлас» набор «Соло-тест ABC» — это отечественная тест-система, которая позволяет идентифицировать тысячи мутаций в генах *BRCA1/2*, благодаря чему у онкологов появилась возможность выявлять вдвое больше пациентов с наследственными формами злокачественных новообразований (ЗНО), а также определять кандидатов для назначения таргетной терапии и препаратов платины. Исследования на основе NGS в первую очередь показаны пациентам с *BRCA1/2*-ассоциированными формами ЗНО: раком молочной железы (РМЖ), яичников, поджелудочной и предстательной желез. Благодаря программе RUSSCO тестирование по ОМС методом NGS станет доступно во всех регионах России до конца 2021 года.

Применение молекулярно-генетических исследований закреплено рекомендациями Министерства здравоохранения России, а также актуальными руководствами авторитетных зарубежных профессиональных сообществ (NCCN, ASCO, ESMO). Однако до 2021 года российские рекомендации подразумевали назначение лишь тех тестов, которые основаны на сравнительно простых методах (таких как ПЦР, ИГХ и др.) в пределах нескольких нозологий (рак легкого, толстой кишки, меланома). Но стремительное развитие технологий молекулярно-генетического анализа наряду с расширением доступности в России более сложных и информативных способов диагностики привело к включению в клинические рекомендации исследований методом NGS.

Так, с 2021 года исследования генов *BRCA1/2* на основе секвенирования следующего поколения вошли в том числе в клинические рекомендации Российского общества клинической онкологии для больных раком молочной железы, яичников, поджелудочной и пред-

Кому и зачем нужно пройти молекулярное тестирование?

Исследование *BRCA1/2* методом NGS показано пациентам со следующими нозологиями:

1. Рак молочной железы.
2. Серозные и эндометриоидные карциномы яичников высокой степени злокачественности.
3. Рак поджелудочной железы.
4. Местнораспространенный рак предстательной железы с метастазами в регионарных лимфоузлах.
5. Метастатический рак предстательной железы.

По отчетным данным FDA о препаратах, одобренных за 2020 год, 40 % персонализированных лекарственных средств были онкологического профиля. Секвенирование нового поколения активно используется для поиска мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированных с раком молочной железы, яичников, поджелудочной и предстательной желез. На российском рынке представлено множество тест-систем для NGS-анализа в онкологии, однако до недавнего времени ни одна из них в полной мере не закрывала имеющиеся потребности как лабораторных специалистов, так и клиницистов.

Это происходило по разным причинам: недоступность в регионах, высокая стоимость, неполноценные протоколы исследования, отсутствие клиентской поддержки, непригодность к работе с материалом низкого



качества, который встречается достаточно часто и ограничивает проведение полноценного исследования. Главным же недостатком всех тест-систем являлось отсутствие регистрации для применения в клинической практике на территории России. Незарегистрированные тесты не могут быть включены в перечень медицинских услуг, предоставляемых по ОМС, а значит, они недоступны большинству пациентов. Поэтому до недавнего времени почти все больные тестировались на наличие наиболее часто встречающихся наследственных изменений в генах *BRCA1* и *BRCA2* методом ПЦР. Из-за ограничений метода у многих пациентов редкие варианты не выявлялись и, как следствие, больные не получали адекватного лечения.

ЛИНЕЙКА ТЕСТОВ «СОЛО»

Ситуация изменилась в 2020 году, когда российская компания «ОнкоАтлас» зарегистрировала первую в России тест-систему «Соло-тест ABC» на основе секвенирования нового поколения для онкологии. Благодаря этому событию по программе ОМС Москвы стала доступна полноценная услуга (код 29026) по «молекулярно-генетическому исследованию мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* методом высокопроизводительного секвенирования». И уже в конце 2020 года лаборатория молекулярной биологии на базе московской онкологической больницы №62 начала ее реализовывать.

«С начала 2021 года нами проведено более 600 исследований на наличие мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* по ОМС с помощью отечественного набора реагентов «Соло-тест ABC» производства компании «ОнкоАтлас», — рассказывает заведующая молекулярно-биологической лабораторией ГАУЗ «МГОб №62 ДЗМ», к. м. н. Ирина Анатольевна Демидова. — Анализ результатов показал, что у 8 % больных РМЖ обнаружены мутации, причем 40 % из них — ред-

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА

По словам к.м.н. А.А. Румянцева, внедрение в клиническую практику ингибиторов PARP произвело настоящую революцию в лечении рака яичников. Применение препаратов этого класса позволяет снизить относительный риск прогрессирования объемного процесса и смерти пациенток на 70 %. При ряде других ЗНО, включая рак молочной, поджелудочной и предстательной желез, также были получены многообещающие результаты. В контексте таких клинических данных проведение своевременного и пол-

ноценного генетического тестирования является жизненно важным для онкологических пациентов. Долгое время в России существовала практика, при которой больным проводилось только ПЦР-тестирование, которое позволяет выявить около половины значимых мутаций в генах *BRCA1/2*. Но теперь, благодаря внедрению в программу государственных гарантий NGS-тестирования, еще больше наших пациентов смогут получить современное лечение и рассчитывать на наилучшие результаты.

ные варианты, которые не могли быть выявлены рутинным ПЦР-тестом на 8 наиболее частых мутаций. Похожая ситуация наблюдалась в группе больных раком яичников, где больше половины пациенток имели редкие варианты мутаций. В группе пациентов с раком поджелудочной и предстательной желез генетическое исследование с использованием новой тест-системы оказалось особенно актуальным. Оно позволило выявить редкие патогенные варианты у 10 % больных, в то время как ПЦР-тестирование оказалось несостоятельным».

Благодаря внедрению метода NGS появился новый диагностический инструмент, позволяющий радикально расширить спектр выявляемых мутаций в генах *BRCA1/2*, что дает еще большему числу пациентов шанс на эффективное лечение таргетными препаратами. Другой зарегистрированный NGS-тест «Соло-тест Атлас» направлен на анализ клинически значимых мутаций в основных онкогенах (*EGFR*, *BRAF*, *KRAS* и других). приме-

нение этой тест-системы у пациентов с раком легкого, колоректальным раком, меланомой и гастроинтестинальными стромальными опухолями позволяет увеличить информативность исследования, а также сократить время анализа и его стоимость для каждого пациента.

Тест-системы компании «ОнкоАтлас» разработаны и производятся в России, они хорошо зарекомендовали себя в рамках клинических исследований по всей стране. Наполнение наборов адаптировано под особенности отечественной клинической практики: они позволяют работать с материалом невысокого качества подготовки, давая возможность за два дня проанализировать до 96 образцов с полным и равномерным покрытием целевых генов. Механизм работы наборов включает систему защиты от кросс-контаминации, а интерпретация результатов проводится с использованием оригинального программного обеспечения при участии ведущих специалистов в области онкологии и биоинфор-

матики. Отдельно следует отметить простоту подготовки образца к секвенированию — весь этот процесс можно выполнить за один день. Наборы имеют высокие показатели чувствительности и специфичности, гарантирующие надежность результата. Более подробно с техническими характеристиками набора можно ознакомиться на сайте oncoatlas.ru/abc. Сотрудники компании обеспечивают полную поддержку своих продуктов, начиная с программ обучения и заканчивая помощью в решении технических вопросов. По словам руководителя «Онкодиагностики Атлас» Владислава Милейко, в ближайшие планы компании входит расширение линейки наборов «Соло» и вывод на рынок тест-систем, удовлетворяющих все актуальные потребности молекулярно-генетической диагностики в онкологии.

Использование тест-систем компании «ОнкоАтлас» позволяет онкологическим пациентам получить современную таргетную терапию и уточнить прогноз заболевания. Кроме того, генетическое тестирование может понадобиться родственникам онкологических пациентов для поиска здоровых носителей патогенных вариантов и оценки их индивидуальных рисков развития ЗНО. Ценность выявления здоровых носителей в том, что это позволяет своевременно принять оптимальные меры по управлению онкологическими рисками за счет разработки персонального плана скрининга и профилактики. Здоровым носителям патогенных вариантов может потребоваться индивидуализированная программа скрининга с целью управления онкологическими рисками. Люди с онкологической настороженностью могут пройти исследование для исключения наследственных рисков или составления проработанной программы управления ими в том случае, если человек окажется носителем мутаций.

Как заказать NGS-исследование генов *BRCA1/2* по ОМС

 oncoatlas

 Зарегистрируйтесь на cancergenome.ru

 Подготовьте направление по форме **057/у-04**, указав метод **NGS**

 Передайте образцы бесплатному курьеру

 Заключение с результатами придет в личный кабинет



Ингибиторы андрогенного сигнала при раке предстательной железы

По приросту заболеваемости рак предстательной железы (РПЖ) выходит на первое место среди злокачественных новообразований, а по распространенности занимает второе место у мужчин после рака легкого. К сожалению, у 30 % больных на момент обращения за медицинской помощью уже имеются отдаленные проявления заболевания.

Неоднородность и различные потребности разных групп пациентов диктуют необходимость дифференцированного подхода к терапии, в которой не последнее место отводится ингибиторам андрогенного сигнала. Крайне интересен накопленный экспертами опыт лечения различных видов РПЖ в свете современных рекомендаций, а также их мнение о результатах и перспективах новейших исследований в этой области. На актуальные вопросы о РПЖ, заданные к.м.н. А.В. Климовым, ответила член правления Российского общества онкоурологов (РООУ), ведущий научный сотрудник урологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н. М.И. Волкова.

Мария Игоревна ВОЛКОВА

Д.м.н., член правления РООУ, ведущий научный сотрудник урологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО



Алексей Вячеславович КЛИМОВ

К.м.н., старший научный сотрудник урологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



О НОВЫХ СТАНДАРТАХ

— С первого марта 2021 г. в России действуют новые стандарты лечения РПЖ, утвержденные приказом Минздрава России от 24.11.2020 № 1244н. С первого января 2023 г. они станут основой оказания медицинской помощи. Сегодня стандарт лечения метастатического РПЖ (мРПЖ) предполагает сочетание андроген-депривационной терапии с доцетакселом или антиандрогенными препаратами второго поколения (энзалутамид, апалутамид) либо абиратерона ацетатом. В связи с этим чрезвычайно актуальным представляется вопрос: уместна ли только андроген-депривационная терапия (АДТ)?

— Согласно действующим рекомендациям, только АДТ резервируется для пациентов с противопоказаниями к комбинированной терапии. Как известно, доцетаксел не назначается при снижении функции костного мозга и при сердечной недостаточности с риском декомпенсации функции левого желудочка. Однако сложно представить себе пациента, которому была бы противопоказана комбинация АДТ и антиандрогенных препаратов второго поколения. Теоретически может развиваться непереносимая токсичность данной комбинации, но в своей практике я с ней не сталкивалась. Поэтому, на мой взгляд, значимость только АДТ при мРПЖ сегодня снижается. Она не увеличивает выживаемость, однако в неoadъювантном режиме может улучшать условия для проведения гормонолучевой терапии (ГЛТ), а значит, пациенты — кандидаты на этот вид лечения могут получать АДТ. Еще примеры: конкурентная андрогенная депривация с дистанционной лучевой терапией, адъювантная андрогенная депривация на 6 мес у больных локализованным РПЖ группы высокого риска и 24–36 мес — при местнораспространенных опухолях.

— До 2000 года применялась комбинированная терапия с классической максимальной андрогенной блокадой (МАБ), подразумевавшая полное подавление выработки тестостерона яичками и блокаду андрогенных рецепторов препаратами первого поколения. В чем ее отличие от комбинаций, которые мы обсуждаем сегодня?

— 2000 год стал переломным в данном вопросе: увидел свет метаанализ, показавший, что МАБ эффективнее кастрации, но увеличение общей выживаемости (ОВ) в то же время составляло менее 5 % при длительных сроках наблюдения. Однако не будем забывать, что речь шла об антиандрогенных препаратах именно первого поколения — бикалутамиде, флутамиде. Сегодня же мы работаем с антиандрогенами второго поколения с гораздо более высокой аффинностью к рецепторам андрогенов. В доклинических исследованиях энзалутамид ингибировал андрогенные рецепторы намного эффективнее бикалутамида. Об этом свидетельствуют результаты трех крупных рандомизированных исследований, подтвердивших преимущества антиандрогенных препаратов перед кастрацией. Исследование ENZAMET показало, что энзалутамид превосходит препараты первого поколения по показателям общей выживаемости, выживаемости без радиологического прогрессирования, частоты ответов по ПСА и частоты объективного ответа у пациентов с измеряемыми опухолевыми очагами. На старте андрогенной депривации энзалутамид выполняет ту же самую роль, что и бикалутамид, — позволяет подавить «синдром вспышки» у пациентов с риском повышения интенсивности или появления симптомов РПЖ.

ВАЖНЫЕ ПРЕМУЩЕСТВА

— Мы располагаем зарегистрированными комбинациями антиандрогенов второго поколения с АДТ и химиотерапией. Каким категориям пациентов они показаны?

— И доцетаксел, и энзалутамид, и апалутамид в рандомизированных исследованиях показали эффективность в первой линии терапии гормоночувствительного мРПЖ. Но, на мой взгляд, важно не только достижение первичных конечных точек протоколов, большое значение имеют и анализы подгрупп. Доцетаксел в сочетании с кастрацией был наиболее эффективен при высокой опухолевой нагрузке, а от применения энзалутамида больше всех выигрывали пациенты с малой опухолевой нагрузкой. На эти данные можно ориентироваться в клинической практике. Кстати, при большой опухолевой нагрузке энзалутамид и апалутамид, в отли-

чие от доцетаксела, увеличивали выживаемость, что указывает на перспективность применения антиандрогенов второго поколения и у данной категории пациентов. Поясню свою мысль: доцетаксел продемонстрировал достоверное преимущество в ОВ при большой опухолевой нагрузке, в то время как у энзалутамида и апалутамида независимо от опухолевой нагрузки разница с группой контроля была достоверна, но разница результатов между группами исследования у этих двух препаратов оказалась больше при малой опухолевой нагрузке.

— Может ли показатель Глисона повлиять на выбор терапии? И какое значение имеет дифференцировка опухоли при выборе терапии?

— При гормоночувствительном мРПЖ и метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (мКРПЖ) эффект ингибиторов рецепторов андрогенов реализуется независимо от суммы Глисона. В исследовании ARCHES значимое преимущество энзалутамида было продемонстрировано для пациентов с показателем Глисона и менее 8, и более 7. Наличие отдаленных метастазов и предшествующее назначение доцетаксела также не влияли на эффективность антиандрогенов второго поколения. Однако численное преимущество ОВ было все же выше у пациентов, которым сразу назначали энзалутамид. Таким образом, целесообразно раннее назначение ингибиторов андрогенов второго поколения без промежуточного приема доцетаксела на этапе гормональной чувствительности.

ВЫБОР ТЕРАПИИ

— В практике онкоуролога появляется все больше пациентов с неметастатическим КРПЖ. Если время удвоения ПСА у таких больных составляет 10 мес и менее, мы ожидаем увеличения риска смерти от прогрессирования заболевания и появления костных метастазов. В таких случаях назначение антиандрогенных препаратов второго поколения увеличивает ОВ и выживаемость без метастазирования (БМВ). Но какой конкретно препарат из этой группы выбрать?

— И энзалутамид, и апалутамид, и дарлутамид показали позитивные результаты в рандомизированных исследованиях, но энзалутамид и апалутамид в численном выражении обеспечивали более значительное снижение риска метастазирования и смерти (71–72 %). Сходство строения молекул препаратов обеспечивает сравнимый спектр нежелательных явлений (НЯ), но все-таки апалутамид

чаще других вызывает тяжелую артериальную гипертензию и сыпь, а энзалутамид — усталость. Частота таких проявлений неврологической токсичности, как судорожные приступы, обусловленных способностью малой молекулы препарата проникать через гематоэнцефалический барьер, в последних исследованиях составила менее 1 %. В целом за все время применения лично на меня энзалутамид произвел впечатление препарата с достаточно благоприятным профилем безопасности. С учетом медианы выживаемости 67 мес при неметастатическом КРПЖ, которая была показана для энзалутамида в исследовании PROSPER, препарат выглядит весьма привлекательно.

— Для лечения метастатического КРПЖ зарегистрированы 3 схемы: комбинации с доцетакселом и преднизолоном, с энзалутамидом и абиратерона ацетатом. Что выбрать?

— Четкие критерии выбора отсутствуют. Единственный момент, на который можно опираться, — длительность предшествующей андрогенной депривации. Ретроспективные исследования показали, что пациенты с коротким периодом эффективной андрогенной депривации на этапе гормональной чувствительности, к сожалению, имеют меньший шанс на успех терапии ингибиторами андрогенного сигнала, когда реализуется кастрационная резистентность. И, соответственно, наоборот. То есть доцетаксел логично резервировать для пациентов, исходно плохо отвечавших на кастрацию, а ингибиторы андрогенных рецепторов — для всех остальных.

Выбирая между энзалутамидом и абиратероном с преднизолоном, необходимо учитывать, что энзалутамид не оказывает системного действия и не влияет на метаболизм в целом, но может повышать риск развития эпилептических припадков у пациентов с высоким риском судорог. Абиратерон является системным ингибитором стероидогенеза, повышает уровень АКТГ, следовательно, в качестве НЯ можно ожидать задержку жидкости, гипертензию и гипокалиемию. Как и другие ингибиторы цитохрома-17, он способен проявлять печеночную токсичность. Все это нужно учитывать в клинической практике.

Материал подготовлен
к. м. н. Екатериной Демьяновской
в рамках работы над проектом
«Экспертный взгляд», организованным
РООУ при взаимодействии
с компанией «Астеллас»

Если у вашего пациента мГЧРПЖ или КРРПЖ¹ ...

Нет причины ждать.

**НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ
КСТАНДИ.**



КСТАНДИ — первый и единственный*
зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, увеличивающий
выживаемость пациентов с 3 типами распространенного рака
предстательной железы — мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ
(до или после химиотерапии)¹

Применение КСТАНДИ изучено в 6 рандомизированных
исследованиях с участием около **7000 пациентов** с РПЖ²⁻⁴

Более 500 000 пациентов в мире получают Кстанди⁵

*По данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на февраль 2021 г. **мГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы. **мКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **КРРПЖ** – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **нмКРРПЖ** – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru 2. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. 3. Davis I.D., et al. N. Engl. J. Med. 2019; 381: 121–131; 4. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381(2): 121–31. 5. IMS GERMANY EMR, SHA ONCOLOGY CLAIMS, MDV, Internal Finance reports, April 2020.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7 (495) 737-07-56

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛП-003605. **Торговое название препарата:** Кстанди. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Энзалутамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения:** Кстанди показан для лечения: кастрационно-резистентного рака предстательной железы; метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу (энзалутамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратимой энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. **Способ применения и дозы.** **Дозы.** Рекомендуемая суточная доза Кстанди составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. **Способ применения.** Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзалутамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозы. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом энзалутамид. Энзалутамид может оказывать отрицательное воздействие на развивающийся плод на основании его механизма действия и эмбриофетальной токсичности, наблюдаемой у мышей. Беременным женщинам или женщинам детородного возраста не следует контактировать с поврежденными или вскрытыми капсулами энзалутамида без средств личной защиты (перчаток и т.п.). **Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8.** По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня. **Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста.** Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью соответственной) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. **Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. **Дети.** Применение энзалутамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным или метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», гипертония и падения. Другие важные нежелательные реакции включают переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,5% пациентов, получавших энзалутамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратной задней энцефалопатии у пациентов, получавших энзалутамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/100$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы. Нечасто: лейкопения, нейтропения, неизвестно*: тромбоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы. Неизвестно*: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки. Психические расстройства. Часто: тревожность, нечасто: галлюцинации. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимания, синдром беспокойных ног, нечасто: когнитивные расстройства, судороги¹, неизвестно*: синдром задней обратимой энцефалопатии. Нарушения со стороны сердца. Часто: ишемическая болезнь сердца², неизвестно: удлинение интервала QT. Нарушения со стороны сосудов. Очень часто: «приливы», артериальная гипертензия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Неизвестно*: тошнота, рвота, диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто: сухость кожи, кожный зуд, неизвестно*: сыпь. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани. Часто: переломы³, неизвестно*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине. Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы. Часто: гинекомастия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: астения, утомляемость. Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур. Очень часто: падения. * Сообщения, полученные в пострегистрационный период. ¹ По оценке с использованием узкого термина SMO «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу. ² По оценке с использованием узких терминов SMO «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий. ³ Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костях. **Судороги.** В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 21 пациента (0,5%) из 4081 пациента, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 3 пациентов (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасполагающими факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших энзалутамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого энзалутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что энзалутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. **Ишемическая болезнь сердца. Передозировка.** Антидотом энзалутамида не существует. В случае передозировки лечение энзалутамидом следует прекратить и принять общие меры с учетом периода полувыведения 5,8 суток. После передозировки у пациентов может быть повышенный риск развития судорог. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** **Влияние других препаратов на энзалутамид.** **Ингибиторы CYP2C8.** Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC энзалутамида увеличилась на 326%, тогда как C_{max} энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 77%, в то время как C_{max} снизилась на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамида следует снизить до 80 мг один раз в день. **Ингибиторы CYP3A4.** Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, AUC энзалутамида увеличилась на 41%, в то время как C_{max} не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 27%, тогда как C_{max} снова осталась без изменений. При совместном применении энзалутамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Индукторы CYP2C8 и CYP3A4.** После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC энзалутамида и активного метаболита снижалась на 37%, в то время как C_{max} оставалась неизменной. При одновременном применении энзалутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекции дозы не требуется. **Влияние энзалутамида на другие препараты.** **Индукция ферментов.** Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образование которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP1C19 и уридин-5'-дифосфат глюконозилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1В1). Исследования *in vivo* показали, что энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUC S-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению AUC омепразола (субстрата CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Кстанди (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/в каждые 3 недели). AUC доцетаксела снизилась на 12% (среднее геометрическое отношение (СГО) = 0.882 (90% ДИ: 0.767, 1.02)), тогда как C_{max} снизилась на 4% (СГО = 0.963 (90% ДИ: 0.834, 1.11)). Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекцию дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол), антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин), противоопухолевые агенты (например, кабазитаксел), антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота), нейролептики (например, галоперидол), антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел), бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол), блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил), сердечные гликозиды (например, дигоксин), кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон), противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир), снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, зоплидем), иммуносупрессанты (например, такролимус), ингибиторы протонной помпы (например, омепразол), статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симавастин), тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамида. При прекращении лечения энзалутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. **Субстраты CYP2C8 и CYP1A2.** Энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или C_{max} кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как C_{max} снизилась на 18%. AUC и C_{max} кофеина снизилась на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют совместно с энзалутамидом, коррекция дозы не требуется. **Субстраты Р-гликопротеина.** Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзалутамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалутамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного прегнан-рецептора (преган-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалутамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. **Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортера органических катионов человека 1 (OCT1).** На основе данных лабораторных исследований, нельзя исключить ингибирования BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. **Препараты, удлиняющие интервал QT.** В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. **Влияние пищи на прием энзалутамида.** Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамида. В клинических исследованиях Кстанди применяли независимо от приема пищи. **Особые указания. Риск развития судорог.** Применение энзалутамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. **Синдром задней обратимой энцефалопатии.** В ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратимой энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или несопровождаемые гипертензией. Диагноз синдрома задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе. **Одновременное применение с другими лекарственными средствами.** Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянтом, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). **Печеночная недостаточность.** С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзалутамида в этой группе пациентов не изучено. **Тяжелая печеночная недостаточность.** У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что, возможно, связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). **Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания.** В исследования III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди таким пациентам. **Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT.** У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врачи перед назначением Кстанди должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Применение с химиотерапией.** Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать. **Вспомогательные вещества.** Кстанди содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. **Реакции гиперчувствительности.** При применении энзалутамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь, отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. **Контрацепция для мужчин и женщин.** Нет данных, присутствует ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Метастазы рака шейки матки в легкие сына?!

Передача опухоли от матери к плоду является редчайшим наблюдением — примерно 1 случай на 500 тысяч родов у женщин, страдающих злокачественными новообразованиями во время беременности. Японские онкологи в недавней публикации в журнале *The New England Journal of Medicine* детально описали сразу два подобных клинических случая, впервые подтвердив материнское происхождение опухоли с помощью современных генетических тестов. Интересным является то, что скорее всего дети были контаминированы опухолью не гематогенно (трасплацентарно), как происходило в большинстве ранее описанных случаев, а в процессе прохождения через родовые пути.

Николай Владимирович ЖУКОВ

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



ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ

Оба случая имеют достаточно большое сходство, что позволяет объединить эти наблюдения. У обоих мальчиков отмечался достаточно долгий рост опухоли, поскольку симптомы, которые потребовали проведения диагностических мероприятий, появились только через 2 и 6 лет после рождения. У обоих детей отмечалось множественное поражение легких опухолью эпителиального строения (морфологически у одного плоскоклеточный рак, у другого — муцинозная аденокарцинома) при отсутствии внелегочных очагов. Это привело к первоначальному диагнозу (по формальным признакам) рака легкого, потому что у мальчиков имелась «типичная взрослая» эпителиальная опухоль с первичным поражением легкого. Однако, судя по всему, крайняя редкость рака легких у детей этого возраста (описаны лишь единичные случаи) заставила врачей искать альтернативные объяснения.

Оказалось, что у матерей обоих мальчиков в короткие сроки после родов был диагностирован рак шейки матки: у первой — через 3 месяца, а у второй — сразу после рождения сына. Обе женщины впоследствии скончались от выявленного у них онкологического заболевания. Получив эти данные, врачи сопоставили изначальное морфологическое строение опухолей, имевшихся у матерей и детей, и обнаружили, что они идентичны. В дальнейшем провели уже полномасштабные современные генетические тесты, не оставившие сомнений: речь идет о «материнской» природе опухолей в обоих случаях.

ЗАГЛЯДЫВАЯ В ГЕНЫ

Цитогенетический анализ не выявил в опухолевых клетках Y-хромосомы, которая, как известно, должна присутствовать во всех соматических клетках лиц мужского пола (в том числе и трансформированных в процессе канцерогенеза). При помощи секвенирования следующего поколения было показано, что в клетках опухоли у обоих детей присутствовали однонуклеотидные полиморфизмы (замены одного нуклеотида, обусловленные точечными мутациями), имевшиеся у их матерей, но не унаследованные мальчиками (т.е. отсутствовавшие в их нормальных клетках, развившихся естественным путем при слиянии родительских половых клеток при зачатии ребенка).

Также в ткани опухолей у обоих детей были выявлены и патогенные мутации *KRAS* и *p53*, аналогичные имевшимся в опухолях их ма-

терей. Кроме того, опухоли обоих детей и их матерей содержали генетический материал вируса папилломы человека 16-го типа, что обнаружилось при проведении полимеразной цепной реакции. Таким образом, первоначальный диагноз «рак легкого» у двоих детей трансформировался в метастатическое поражение легких раком шейки матки, полученным от матери в процессе прохождения через родовые пути.



ХИМИОТЕРАПИЯ ПЛЮС ОПЕРАЦИЯ

У обоих детей имелись признаки частичного «аллоиммунного» (иммунитет ребенка против опухоли, развившейся из тканей матери) контроля опухоли, что проявлялось вышеописанным достаточно медленным прогрессированием (2 и 6 лет до появления симптомов), а также спонтанной регрессией некоторых очагов без проведения лечения у одного из мальчиков. Однако, к сожалению, сдерживающий эффект был недостаточен для полной эрадикации материнской опухоли — заболевание прогрессировало у обоих детей.

Оба ребенка инициально получили химиотерапию, ориентированную на лечение рака шейки матки, с частичным регрессом части очагов. После этого младший был переведен на иммунотерапию ниволумабом, на фоне которой большинство очагов регрессировало полностью, а оставшиеся были удалены хирургически (лобэктомия). На момент публикации ребенок был жив без признаков рецидива болезни на протяжении 12 месяцев после окончания лечения. Старший ребенок после трех линий химиотерапии прооперирован в объеме пневмонэктомии для удаления оставшихся опухолевых очагов и на момент публикации был жив без признаков возврата заболевания на протяжении 15 месяцев.

ВАЖНЫЕ ВЫВОДЫ

Все описанное выше позволило исследователям сделать вывод: дети, по-видимому, были контаминированы материнской опухолью шейки матки незадолго до родов или непосредственно во время них. Материнские опухолевые клетки могли попасть в околоплодные воды при нарушении целостности амниотической оболочки, а затем, по всей ве-

роятности, были аспирированы плодом во время внутриутробных дыхательных движений или с первым вдохом после появления на свет. Таким образом злокачественные клетки матерей попали в легкие сыновей и, не будучи элиминированы их иммунной системой, вызвали формирование опухолевых очагов, имеющих строение, аналогичное материнской опухоли. Данный вариант представляется наиболее вероятным, учитывая, что оба ребенка родились классическим вагинальным путем.

чественных клеток от матери к плоду чрезвычайно редки (примерно один эпизод на 500 тысяч больных раком шейки матки), вероятность подобного развития событий нельзя исключить. Учитывая, что рак шейки матки — один из наиболее предотвратимых сегодня видов злокачественных опухолей, это напоминает о важности своевременной вакцинации мальчиков и девочек от ВПЧ, а также о необходимости своевременных скрининговых мероприятий.

Два наблюдения японских авторов однозначно подтверждают возможность «метастазирования» от матери к ребенку в процессе родов

Как отметил в интервью *The Japan Times* один из авторов публикации, глава отделения педиатрической онкологии Национального центра онкологических заболеваний Японии Читосе Огава, хотя случаи передачи злока-

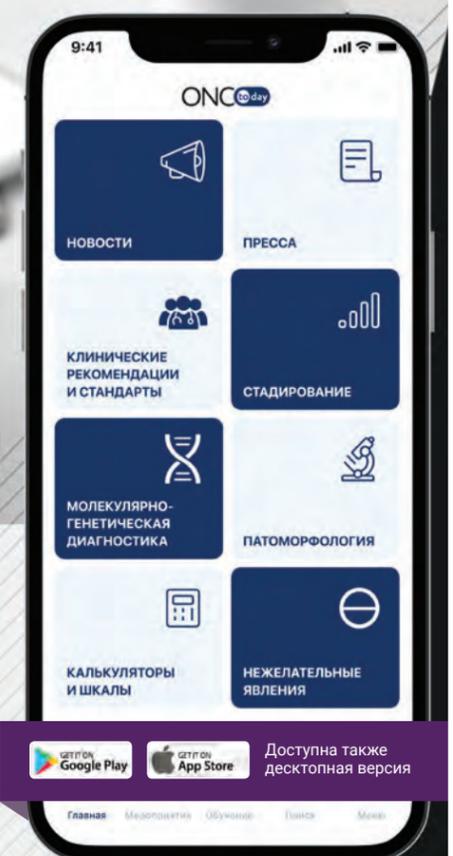
данное наблюдение имеет и большой научный интерес, демонстрируя ограниченность противоопухолевого иммунитета, даже если речь идет о «метастазах» из опухоли другого (хотя и родственного) человека.

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

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONC today

Что включает ONCOTODAY?

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



Доступна также десктопная версия

Реклама

Новые горизонты в лечении немелкоклеточного рака легкого

Рак легкого удерживает первенство среди онкологических заболеваний по числу ежегодных новых диагнозов (2,1 млн) и смертельных исходов (1,8 млн). До 85–90 % всех его случаев приходится на немелкоклеточный вариант (НМРЛ). Вполне закономерно, что именно НМРЛ привлекает внимание исследователей. Продолжаются поиски новых мишеней таргетной терапии заболевания, появляются и одобряются к применению за рубежом новые препараты, расширяющие возможности лечения больных НМРЛ, а мы с нетерпением ожидаем, когда эти препараты будут зарегистрированы и в России.



МЕТ-ПОЗИТИВНЫЙ НМРЛ

Много лет внимание ученых привлекает мутация в экзоне 14 гена *MET* (*METex14*), выявляемая у 3–4 % пациентов с НМРЛ. Пропуск этого экзона признан одним из критических событий для прогрессии и метастазирования опухоли. Соответствующий биомаркер включен в рекомендации NCCN (Национальная комплексная сеть по борьбе с раком) как потенциальная точка приложения действия кризотиниба. А недавно появились данные изучения еще двух пероральных ингибиторов рецепторной тирозинкиназы *cMet*. Эти результаты — во всяком случае, предварительно — могут быть соотнесены с эталонными показателями эффективности «классических» таргетных средств по отношению к их мишеням (эрлотиниб/*EGFR1*, бевацизумаб/*VEGF*).

В первом протоколе капматиниб назначался по 400 мг дважды в сутки носителям указанной мутации с прогрессирующим НМРЛ. Среди них были как получавшие лечение прежде (так называемые предлеченные, $n = 69$), так и терапевтически «наивные», то есть не проходившие лечения по поводу своего онкологического заболевания ($n = 28$). Согласно оценке независимого комитета в слепом режиме (BIRC), у предлеченных общая частота ответа (ORR) была равна 41 %, а показатель контроля заболевания (DCR) (сумма полных/частичных ответов и стабилизации) — 78 %. В группе ранее не получавших лечения достигнуты значения 68 % и 96 % соответственно. Определенная BIRC медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4,8 мес у предлеченных и 11,1 мес — среди «наивных» пациентов.

Другая работа была посвящена тепотинибу — высокоселективному ингибитору *MET*, который ежедневно в дозе 500 мг получали боль-

ные НМРЛ продвинутых стадий. Зарегистрированная величина ORR достигала 50 % и не зависела от того, обнаруживалась искомая мутация в гистологическом материале ($n = 57$) или крови ($n = 58$). Не обнаружено также отчетливых различий выраженности эффекта у нелеченных и ранее получавших терапию. ВБП, по оценке BIRC, была равна 9,5 мес у лиц с мутацией, найденной при биопсии, и 10,8 мес — в случае ее выявления в крови.

Оба вещества показали сходный профиль нежелательных явлений (НЯ), среди которых ведущее место по частоте занимали периферические отеки, а по значимости — тошнота. Во всех случаях выраженность побочных эффектов редко достигала 3-й степени.

СЛИЯНИЕ ГЕНА *RET*

Такое нарушение встречается приблизительно в 1–2 % случаев прогрессии НМРЛ. Ранее у этой немногочисленной категории больных хорошо зарекомендовал себя высокоселективный *RET*-ингибитор LOXO292, но научные изыскания в этом направлении продолжают. I и II фазы исследования прошел новый мощный селективный ингибитор продукта мутации — BLU667 (пралсетиниб). Препарат применялся в начальной дозе 400 мг в сутки перорально у 48 пациентов. ORR и DCR составили 58 % и 96 % соответственно, причем у многих больных эффект носил пролонгированный характер. Показана высокая активность BLU667, не зависящая от проведенной ранее иммунотерапии или лечения препаратами платины, а также эффективность при метастазах в головной мозг (частичная редукция образований). Наиболее распространенные нежелательные явления (изменения функций печени, нейтропения, синдром слабости и артери-

альная гипертензия) у большинства исследуемых не были значительными.

ОДОБРЕНО FDA

Для капматиниба и тепотиниба частота положительных ответов в представленных случаях была сопоставима с эффектом общепринятых схем 1-й линии, не имеющих молекулярной направленности. Несмотря на ограниченную выборку, подобные результаты однозначно заслуживают рассмотрения в аспекте клинического применения. На первых порах, возможно, следует создавать специальные программы для пациентов с мутацией *14 MET*/слиянием с *RET* по обеспечению доступа к этим лекарственным препаратам. Целесообразность использования их в качестве инициального лечения требует обсуждения. Однако в любом случае скептическое отношение к открывающимся возможностям было бы ошибочным — напомним, что Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) присвоило капматинибу и тепотинибу статус прорывной терапии в «номинации» немелкоклеточного рака легкого.

ЦЕЛЬ — *KRAS*

Еще одна научная работа претендует на то, чтобы стать одним из самых значимых событий в изучении новых путей таргетной терапии НМРЛ. Клиницистам хорошо знакома мутация *G12C* в гене *KRAS* — альтерация, присутствующая примерно в 13 % случаев продвинутых стадий болезни. Предпринимаемые попытки лечения *KRAS*-положительного НМРЛ (в частности, бевацизумабом и гефитинибом) очень долго были безуспешными.

В ходе I фазы многоцентрового исследования изучался AMG 510 — новый ингибитор

малых молекул, нацеленный на указанную мутацию. Он использовался в режиме эскалации доз у прежде получавших системную химиотерапию (2 и более линий) больных с опухолью различных локализаций на поздних стадиях. Из 10 пациентов с НМРЛ 5 продемонстрировали частичный ответ и продолжали прием препарата на момент окончания протокола, еще у 4 отмечена стабилизация процесса. Зарегистрированные НЯ (в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта) не были серьезными, дозолимитирующими и не достигали IV степени выраженности. До декларации нового подхода к лечению еще далеко, но налицо впечатляющая активность препарата у *KRAS*-положительных больных НМРЛ, долгое время не имевших адекватной терапевтической опции.

Ранее для лечения прогрессирующего/метастатического НМРЛ был одобрен FDA препарат капматиниб, а также сопутствующая диагностика *in vitro* нового поколения FoundationOne CDx (F1CDx) (компания Foundation Medicine, Inc) — система, при помощи которой был обнаружен целый ряд мутаций, включая *METex14*. Поскольку уже выявлен и охарактеризован определенный объем сопровождающих заболевание драйверных мутаций, следующими этапами могут быть разработка и внедрение панелей секвенирования широкого спектра генетических нарушений для значительного числа пациентов. Наряду с определением новых молекулярных точек, вероятно, следует рассматривать потенциальные комбинации нескольких таргетных агентов с прицелом не только на продолжительность безрецидивной выживаемости, но и на качество жизни пациентов, страдающих НМРЛ.

Подготовил **к.м.н. Юрий Никулин**

НОВОСТЬ



Почему доктор Ватсон вышел из доверия

Когда в 2012 году искусственный интеллект Watson от компании IBM победил чемпионов ряда компьютерных игр, Кливлендская клиника — крупный частный медицинский центр в Огайо (США) — попросила разработчиков адаптировать эту систему для онкологической диагностики и выбора алгоритма терапии.

За 9 лет «мозг», ранее помещавшийся на серверах в большой комнате, уменьшился до размеров четырех коробок из-под пиццы и теперь доступен в облаке на планшете и смартфоне.

Платформа Watson Health программировалась в первую очередь как подспорье для онкологов в молекулярно-генетической диагностике. Медицинский директор компании IBM Стивен Хобсон сообщил о том, что Watson предоставляет онкологам возможность, «загрузив образец ДНК клеток опухоли пациента, найти

мутировавшие гены. Просеив тысячи мутаций, Watson в течение нескольких секунд определяет, какие из них вызвали опухоль, после чего подберет точную индивидуальную схему лечения». В 2016 году ученые Токийского университета безуспешно лечили 60-летнюю женщину от одной разновидности лейкоза, но «доктор Ватсон» диагностировал у пациентки другую, более редкую, форму данного заболевания. Чтобы обнаружить это, искусственный интеллект сравнил данные пациентки с информацией из 20 млн историй

болезни в своей базе, после чего предложил другой протокол химиотерапии. Обычному врачу на такой анализ не хватит всей жизни.

Казалось бы, на прием к «доктору Ватсону» больные должны выстраиваться в очередь, но ничего подобного пока не происходит. Исследование предпочтений пациентов показало, что они отказываются от услуг цифрового Ватсона, желая иметь дело с реальным доктором, даже если осознают, что вероятность со-

вершить ошибку у него значительно выше, чем у искусственного интеллекта. Люди не хотят общаться с цифровым эскулапом и платить деньги за компьютерный ответ, предпочитая беседу с врачом из плоти и крови. Больному важен психологический контакт, ведь врач лечит не только таблеткой, но и словом. Компьютер же лечить не может: это машина, она не обладает эмпатией — так считают большинство пациентов.

Иван Белокрылов

Химиотерапия по фигуре

Телосложение пациентов необходимо учитывать при назначении химиотерапевтических препаратов. Ведь от количества и распределения мышечной и жировой ткани в организме могут зависеть дозы препаратов для химиотерапии и ее эффективность.



НЕ ПЛОЩАДЬЮ ЕДИНОЙ

Как обычно дозируют химиотерапевтические препараты? Ответ очевиден: с учетом площади поверхности тела и/или веса пациента. А как насчет соотношения мышц и жира? Оно тоже способно оказать влияние на переносимость лекарственной терапии и, соответственно, приверженность к ней пациента, а также на ее конечный успех. Авторы опубликованного в журнале *JAMA Oncology* исследования задались целью обнаружить связь между строением тела пациента и относительной интенсивностью дозы (RDI) химиотерапии на примере антрациклинов и таксанов, а также оценить риск развития гематологической токсичности и взаимосвязь между снижением RDI и смертностью.

было связано с увеличением вероятности снижения интенсивности дозы (RDI <0,85). Большая мышечная масса ассоциировалась с уменьшением вероятности гематологической токсичности (отношение шансов 0,84). Снижение относительной интенсивности дозы менее 0,85 было связано с повышением риска смерти на 30 % (отношение рисков 1,30). Более низкий показатель RDI был частично ассоциирован с ожирением и увеличением риска смерти от РМЖ.

Авторы заключают, что избыточное ожирение, преимущественно висцеральное или внутримышечное (когда прослойки жировой ткани располагаются внутри мышц по типу «мраморного мяса»), может приво-

дано масса тела женщин с III и IV степенями ожирения может отличаться на 50 % и более, а значит, дозы, достаточные для первых, скорее всего, окажутся малоэффективными для вторых. Этот момент необходимо учитывать при расчете доз химиопрепаратов.

Ожирение второй степени и выше, когда жир откладывается в сердечной и скелетных мышцах тонкими прослойками по типу «мраморного мяса», может приводить к снижению дозы химиопрепаратов и худшей специфической выживаемости пациенток с РМЖ

Однако масса тела женщин с III и IV степенями ожирения может отличаться на 50 % и более, а значит, дозы, достаточные для первых, скорее всего, окажутся малоэффективными для вторых. Этот момент необходимо учитывать при расчете доз химиопрепаратов.

Соотношение жира и мышечной массы также нужно принимать во внимание в случае опухолевой кахексии. Как это ни парадоксально, кахексия может быть незаметна внешне у пациентов с изначально избыточ-

ной массой тела. Неслучайно на конференциях по поддерживающей терапии в онкологии все чаще обсуждается проблема сочетания ожирения (в том числе и со значительным увеличением массы тела) и сарко-

пении (уменьшения мышечной массы). Авторы публикации в *JAMA Oncology* допускают возможность прогнозирования гематологической токсичности при проведении адъювантной химиотерапии на основании оценки висцерального и внутримышечного ожирения. Не исключено, что в ближайшее время онкологи получат дополнительный инструмент прогнозирования вероятности гематологической токсичности в данной группе пациентов.

Наталья Фоменко



НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

1395 больных неметастатическим раком молочной железы (РМЖ), диагностированным в период с 1 января 2005 по 31 декабря 2013 г., получавших химиотерапию на основе антрациклинов и таксанов, были включены в наблюдательное когортное исследование с проспективным анализом историй болезни. Внутримышечное, висцеральное и подкожное ожирение, а также развитие скелетных мышц оценивались по полученным компьютерным томографическим снимкам в момент постановки диагноза.

Первичной точкой оценки была низкая RDI (<0,85), которая определялась как отношение количества введенных препаратов к необходимой дозе. Кроме того, оценивалась частота гематологических нежелательных явлений на основании имеющихся лабораторных показателей. Чтобы проанализировать связь RDI с общей и специфической смертностью от РМЖ, использовались стандартные модели логистической регрессии, скорректированные с учетом возраста пациентки и площади поверхности ее тела, а также модели риска Кокса с учетом возраста, расы/этнической принадлежности, ожирения, показателя индекса сопутствующей патологии Чарльсона, стадии и подтипа опухоли.

Средний возраст при постановке диагноза составил 52,8 года. Повышенное висцеральное (отношение шансов 1,19) и внутримышечное (отношение шансов 1,16) ожирение

приводит к снижению дозы химиопрепаратов и, соответственно, к более низким параметрам RDI. Снижение RDI ведет к худшей специфической выживаемости больных РМЖ. Таким образом, оценка строения тела до введения химиопрепаратов должна помочь в выявлении больных с более высоким риском развития токсичности, а также в оптимизации доз во избежание снижения эффективности проводимого лечения.

НЕЗДОРОВЫЙ ИЗБЫТОК

Приведенные выше результаты служат доказательной базой для клинических рекомендаций, требующих максимально строго придерживаться дозового режима при проведении химиотерапии. С практической точки зрения это означает, что необходимо или проводить адъювантную химиотерапию в расчетных дозах (редукция не более чем на 15 %), или не проводить ее вовсе.

Вторая идея данного исследования не менее интересна. Изменение типа питания в России (как и во всем западном мире) за последние 20 лет со значительным увеличением калорийности рациона привело к тому, что большое число женщин на момент назначения им адъювантной химиотерапии имеют избыточную массу тела. Восприятие врачом лишнего веса пациентки бывает разным и не всегда объективным. Онколог может рассчитать площадь поверхности тела, ориентируясь на актуальный или идеальный вес. До достижения расчетной площади



«ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки противораковых организаций в партнерстве с юридической компанией «Факультет медицинского права»

Габай Полина Георгиевна

адвокат, учредитель юридической компании

«Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов



«Час онкологии с Полиной Габай» – регулярный цикл видеозаписей, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают насущные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

ВРЕМЯ ЭФИРОВ:

каждую вторую среду месяца
18.00–19.00 по московскому времени
Youtube-канал «Вместе против рака»



СПОНСОР МЕСЯЦА:



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

Профилактика рака: никакого алкоголя!

Продолжаем публикацию уточнений, включенных в новую редакцию рекомендаций Американского онкологического общества (ACS) по профилактике злокачественных новообразований (ЗНО) путем отказа от алкоголя и оздоровления образа жизни. Начало статьи — в предыдущем выпуске газеты (№ 1/2021).

КАСАЕТСЯ КАЖДОГО

Насколько канцерогенны продукты и химические вещества, применяемые в сельском хозяйстве? Способствуют ли повышению риска развития онкологических заболеваний копчение, жарка и разные варианты диет? Вот как отвечают на эти вопросы американские онкологи.

ГМО. Исследования, проведенные при участии десятков миллионов людей во всем мире, доказали, что генетически модифицированные продукты не повышают риск развития ЗНО.

Продукты с высоким гликемическим индексом. К этой группе относится многочисленный перечень сладких продуктов (торты, печенья, конфеты, мед, шоколад, арбузы и многое другое). Они содержат легкоусвояемые углеводы, которые быстро повышают уровень глюкозы в крови. Злоупотребление такими продуктами служит фактором риска развития сахарного диабета 2 типа. Что же касается ЗНО, пока подтверждена лишь связь между избытком сахара в рационе и повышенной вероятностью возникновения рака эндометрия.

Облученные продукты. Облучение пищевых продуктов с помощью источников ионизирующей радиации широко используется для устранения различных микробов в полуфабрикатах, насекомых в муке и крупах. Пока нет доказательств того, что такое воздействие повышает риск ЗНО.

Соки для снижения веса и детоксикации организма. Вопреки утверждениям, что соки выводят «токсины» из организма, снижая риск ЗНО, ничего подобного на самом деле не происходит.

Органические (натуральные, экологически чистые) продукты. Термин «органические» используется в отношении овощей и фруктов, выращенных без добавления искусственных химикатов, будь то химические удобрения, инсектициды и пестициды в растениеводстве или же добавки гормонов и антибиотиков в корме для животных. Пока доказано, что органические продукты снижают риск развития только неходжкинских лимфом. В то же время специалисты ASC напоминают, что экологически чистая пища стоит значительно дороже, чем традицион-

ная. Поэтому людям с ограниченными ресурсами важно осознавать, что соблюдение рекомендаций по регулярному потреблению овощей, фруктов и зелени является более важным приоритетом для профилактики рака, чем выбор органических продуктов.

Заменители сахара и подсластители. Приведенные экспертами ASC данные опровергают мнение, согласно которому в этой группе веществ есть опасные для людей канцерогены. Наблюдательные исследования показали, что на фоне потребления искусственных заменителей сахара и подсластителей риск ЗНО у человека не увеличивается, хотя он и повышается в экспериментах на животных.

Пестициды. Для трех распространенных в сельском хозяйстве пестицидов (глифосата, малатиона и диазинона) доказан повышенный риск развития неходжкинских лимфом, рака предстательной железы и легкого. Удалить остатки пестицидов с поверхности овощей и фруктов помогает их тщательное мытье, благодаря которому онкологический риск снижается.

Способ приготовления пищи. Отварные продукты и приготовленные на пару или в микроволновой печи — одинаково безопасны в плане возможного появления в пище различных канцерогенов. Приготовление на гриле, копчение или жарка (прежде всего мяса, птицы и рыбы, но не картофеля и других овощей) могут вызвать образование канцерогенов, представляющих угрозу для органов ЖКТ.

Вегетарианская и веганская диеты. Как подчеркивают эксперты ASC, сегодня бесспорно доказано, что вегетарианские диеты, из которых исключено мясо и где содержится мало насыщенных жиров, зато много клетчатки, витаминов и других пищевых компонентов растительного происхождения, в целом снижают риск ЗНО. Интересно, что ужесточение традиционной вегетарианской диеты за счет отказа от рыбы или же любых продуктов животного происхождения, включая молоко и яйца (веганская диета), не приводит к дополнительному снижению онкологического риска.

Подготовил **к. м. н. Александр Рылов**



НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО — СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ГАЗЕТЫ

ЖУРНАЛЫ

Урология сегодня

Онкология Сегодня

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Акушерство и гинекология

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

ОНКОУРОЛОГИЯ

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Тазовая хирургия и онкология

НЕЙРОХИРУРГИЯ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

КЛИНИЦИСТ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

Российский Биотерапевтический Журнал

Consortium PSYCHIATRICUM

Онкология Сегодня № 2 (42) 2021

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

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

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

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.
petrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
abvpress.ru

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1
Тираж 5000 экз. Заказ № 211050

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

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