



Онкология Сегодня

www.medvedomosti.media/oncology

www.abvpress.ru



ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

СЕНТЯБРЬ 2024 № 3 (59)

Оформляйте бесплатную подписку на наше издание!

слово редактора



Николай Владимирович ЖУКОВ

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

Дорогие коллеги!

Очередной номер газеты, который вы держите в руках, как обычно, посвящен новостям и различным событиям, произошедшим в области онкологической науки и практики, которые показали нам наиболее интересными.

Большая статья, которой открывается этот выпуск, посвящена обзору докладов, прозвучавших на недавнем X международном онкологическом форуме «Белые ночи».

Другая важнейшая международная конференция, события которой освещаются в этом номере газеты, — это ESMO — 2024. В посвященной ее обзору статье Ф.В. Моисеенко поставил ряд весьма острых вопросов, касающихся интерпретации исследований в области рака легкого.

Также проблеме этого онкологического заболевания, в частности секвенированию нового поколения с целью выявления по крайней мере в три раза большего числа мутаций для оптимизации выбора персонализированного лечения больного немелкоклеточным раком легкого, посвящено интервью с профессором К.К. Лактионовым, который сконцентрировался в большей степени на отечественных данных и достижениях.

Возможность гордиться своими достижениями — большой стимул для медика и научного работника, поэтому мы не смогли обойти вниманием признание Д.Г. Заридзе одним из лучших исследователей в области медицины по данным базы research.com.

Надеемся, что знакомство с этим номером газеты окажется для вас интересным и полезным.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

«Белые ночи – 2024»: идеи, инновации, достижения



С 3 по 7 июля 2024 года в Санкт-Петербурге прошел ежегодный международный онкологический форум «Белые ночи», десятый по счету с 2015 года. По традиции одно из крупнейших мероприятий в области онкологии объединило широкий круг специалистов из России, ближнего и дальнего зарубежья. Рассказываем о наиболее ярких событиях форума.

Ведущие онкологи страны и молодые специалисты представили доклады о последних научных достижениях, позволяющих снизить заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований (ЗНО). Особое внимание на онкофоруме уделялось современным подходам к противоопухолевому лечению, стратегиям принятия верных тактических решений при ведении пациентов как на ранних, так и на поздних стадиях ЗНО, методам борьбы с соматическими осложнениями злокачественного процесса.

ГЛАВНЫЙ ВЫЗОВ

В приветственном обращении к участникам X международного онкологического форума «Белые ночи» министр здравоохранения России Михаил Альбертович Мурашко отметил, что ЗНО остаются одним из

главных вызовов в сфере здравоохранения. Ответом на него стал федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», благодаря которому укрепляется материально-техническая база медицинских организаций, увеличиваются объемы оказания медицинской помощи и ее финансирования, открываются новые онкоцентры в регионах, внедряются современные организационные решения. С 2019 года переоснащены оборудованием 221 региональное и 69 федеральных медицинских учреждений, предназначенных для лечения онкологических пациентов, введено в эксплуатацию свыше 16 тыс. единиц современного медицинского оборудования (в том числе более 1 тыс. единиц тяжелого оборудования).

«Комплексная пациентоориентированная медицинская помощь, осно-

ванная на постоянном повышении эффективности профилактических мероприятий, своевременном выявлении и лечении онкологических заболеваний, полноценной реабилитации больных, служит важным фактором снижения смертности от ЗНО и увеличения продолжительности жизни населения, — подчеркнул министр здравоохранения. — Развитие медицинской службы, повышение ее качества и доступности инновационных технологий — приоритет государственной политики. Сегодня доступность современных видов онкологической помощи максимальная. Так, с 2019 по 2023 год число случаев лечения наших пациентов в условиях обычных и дневных стационаров повысилось на 57 %, а с применением противоопухолевой лекарственной терапии — почти на 77 %. Созданы

и функционируют 540 центров амбулаторной помощи онкологическим больным. За последние 5 лет удалось обеспечить прорывные результаты, закрепив положительные тренды: почти на 18 % снизилась одногодичная летальность от ЗНО, а показатель смертности населения от новообразований, в том числе злокачественных, уменьшился более чем на 4 % по итогам 2023 года по сравнению с 2018-м. На 8 % больше стало больных, состоящих на учете у онколога 5 лет и более, выявление ЗНО на ранних стадиях достигло самого высокого показателя за все годы — свыше 60 %».

Министр особо подчеркнул важность оказания помощи пациентам, находящимся на любой стадии

Продолжение на с. 2 ▶

НОВОСТЬ

Рак молочной железы действительно молодеет. Во всяком случае, в Канаде

Мало того что рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) у женщин, так он еще и молодеет... Пока эксперты Канадской целевой группы по профилактическому здравоохранению работают над обновленными рекомендациями по скринингу РМЖ, ученые из Оттавского университета бьют тревогу: в последние годы число случаев данного ЗНО у их двадцатилетних соотечественниц увеличилось на целых 45,5 %!

Таковы результаты исследования, опубликованные в конце апреля в журнале Канадской ассоциации радиологов. Больше заболевших РМЖ, чем 20 лет назад, оказалось и среди тридцати- и сорокалетних канадок — на 12,5 % и 9,1 % соответственно. Тревожная статистика поставила на повестку дня вопрос о том, что канадским женщинам младше 50 лет тоже необходимо проходить маммографический скрининг,

который им сейчас не рекомендован в массовом порядке.

ПОВЫШЕННАЯ НАСТОРОЖЕННОСТЬ

Вот что говорит ведущий автор исследования, доктор медицинских наук Джин Сили (Jean Seely), заведующая отделением визуализации молочной железы онкологической клиники Оттавы и профессор радиологии университета этого же города:

«Мы должны научиться выявлять девушек и молодых женщин с повышенной вероятностью заболеть РМЖ в возрасте от 20 до 30 лет. К 25–30 годам каждая женщина должна пройти оценку риска развития РМЖ, чтобы узнать, принесет ли ей пользу ранний маммографический скрининг». Профессор Дж. Сили и ее команда оценили тенденции заболеваемости РМЖ у соотечественниц младше 50 лет, сравнив их

с соответствующими тенденциями у женщин 50–54 лет. Информация о случаях этого ЗНО была получена из Национальной системы отчетности об онкологической заболеваемости (1984–1991) и Канадского канцер-регистра (1992–2019), а также демографических данных Статистического управления Канады.

Окончание на с. 9 ▶

«Белые ночи – 2024»: идеи, инновации, достижения

◀ Окончание, начало на с. 1

ЗНО, в том числе продвинутой, вместо того чтобы признавать их инкурабельными, а также необходимость тщательного анализа данных, полученных на всех этапах лечения, для своевременного и правильного применения клинических рекомендаций (КР) по профилю «онкология».

Более подробно о КР рассказала руководитель методических и международных проектов Ассоциации онкологов России (АОР) Рената Шамильевна Чикаева, выступившая на сессии «Организационные вопросы оказания медицинской помощи по профилю “онкология”». В конце прошлого года Госдума РФ приняла поправку к Федеральному закону № 323 «Об основах охраны здоровья граждан» и продлила до 2025 года поэтапный переход медицинских организаций и врачей на работу на основе КР. Их первая редакция была утверждена в 2020 году, а обновление должно происходить каждые три года. Вот почему в 2023 году и в начале 2024-го были актуализированы почти все онкологические КР с добавлением дополнительных кодов МКБ. Сейчас внесенные обновления проходят процесс согласования с экспертным сообществом — не только с онкологами, но и с представителями смежных специальностей.

Кроме того, проводится масштабная работа по цифровизации КР с созданием так называемых цифровых двойников, инициированная Минздравом России. Ее цель состоит в автоматизации всех процессов, поддержании единого формата разработки КР, порядков и стандартов оказания медицинской помощи онкологическим больным, сокращении сроков этого процесса и придании ему прозрачности.

ЖИВАЯ ХИРУРГИЯ

Яркими кадрами онкофорума стали прямые трансляции из операционных — так называемая живая хирургия, неизменно вызывающая огромный интерес у участников мероприятия. Профессор Игорь Викторович Берлев, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, подчеркнул, что обучение и профессиональное совершенствование онкологов связаны не только с чтением научной литературы, но и с наглядным обменом практическим опытом, и в этом смысле такие мероприятия, как «Белые ночи», являются поистине бесценными, особенно для молодых специалистов.

Всего в онлайн-режиме было проведено 15 операций общей длительностью 56 часов. Так, например, доктор медицинских наук Александр Константинович Носов, заведующий отделением онкоурологии, старший научный сотрудник отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в первый день работы форума виртуозно выполнил в прямом эфире лапароскопическую цистэктомию с илекондуитом по Бриккеру и ICG-визуализацией уретероилеоанастомозов.

А белорусские коллеги из Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии Н.Н. Александрова представили собственный подход к органосохраняющим вмешательствам при опухолях легкого центральной локализации с ателектазом доли.

ОТРАЖЕНИЕ ПРОГРЕССА

Анастасия Сергеевна Данилова, онколог ГБУЗ МОГБ № 62, предложила слушателям симпозиума «Передовые решения, меняющие жизнь пациентов» взглянуть на развитие медицины через призму прогресса в онкологии, который был бы немислим без разработки и выпуска новых препаратов, обеспечивающих победу над ЗНО. А в качестве примера флагманской компании, привыкшей побеждать в сражении за жизнь и здоровье пациентов, привела «Пфайзер», которая отметила свой 175-летний юбилей запуском масштабного проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями. Спикер напомнила, что компания, основанная в далеком 1849 году, начинала фармацевтическое производство с тонкой химии, а затем, ближе к середине XX века, отвечая актуальным запросам времени, сместила вектор интересов в сторону антибактериальной терапии (АБТ) — ведь на тот момент АБТ действительно была самым востребованным и передовым направлением в медицине.

Для максимального упрощения АБТ в 1967 году «Пфайзер» разработала и выпустила препарат доксициклин, который принимается всего один раз в день. Этот антибиотик активно используется в клинической практике и сегодня.

Комбинация палбоциклиба с гормонотерапией обеспечивает значительный прирост медианы выживаемости без прогрессирования с сохранением или улучшением качества жизни пациенток с HR+ HER2- мРМЖ

В 1992 году компания стала автором сразу трех инноваций, существенно расширивших терапевтические возможности современной медицины: появились оригинальные препараты сертралина (антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), азитромицина и амлодипина.

В 1998 году благодаря компании «Пфайзер» произошла еще одна фармацевтическая революция: на рынок вышел силденафил, успешно использующийся и сегодня в терапии эректильной дисфункции. Хотя препарат изначально разрабатывался для лечения артериальной гипертензии и стенокардии, в ходе клинических испытаний выяснилось, что силденафил расширяет не столько сосуды головного мозга и миокарда, сколько артерии пещеристых тел полового члена.

Онкологический пайплайн компании «Пфайзер» заработал в 2006 году, когда был выпущен новый мультикиназный ингибитор для лечения рака почки и гастроинтестинальных стромальных опухолей (после прогрессии на иматиниб) — сунитиниб.

В портфеле компании много онкологических препаратов-пионеров: именно «Пфайзер» создала и внедрила в клиническую практику первый ингибитор *ALK* и *ROS1* кризотиниб, а также уже упоминавшийся первый ингибитор тирозинкиназы сунитиниб, первый представитель нового класса ингибиторов циклин-зависимых киназ *CDK4/6* палбоциклиб, первый и единственный стероидный ингибитор ароматазы эксеместан.

Открытие роли *CDK4/6* в регуляции клеточного цикла по достоинству оценено миро-

вым медицинским сообществом и удостоено Нобелевской премии по физиологии и медицине в 2001 году. Первый ингибитор *CDK4/6* палбоциклиб установил новый уровень стандартов лечения в онкологии, значительно улучшив результаты терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ) и тем самым положив конец эпохе застоя в этой области. Современное лечение гормонопозитивного РМЖ невозможно представить без использования ингибиторов *CDK4/6*.

Еще одно открытие, изменившее судьбы пациентов, — это обнаружение транслокации *EML4/ALK* у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), которое всего через 5 лет привело к введению в клиническую практику таргетного препарата кризотиниба, нацеленного на эту мутацию. Итоги пятилетнего исследования CROWN сегодня расцениваются как новый стандарт терапии НМРЛ с мутацией *ALK*. На последнем конгрессе ASCO данные исследования CROWN назвали наилучшим результатом лечения метастатического НМРЛ, в том числе по выживаемости без прогрессирования (ВБП), среди всех видов рака легкого за всю историю онкологии.

Спикер подчеркнула, что «Пфайзер» не останавливается на достигнутом, продолжая проводить огромное количество исследований

Участников рандомизировали в экспериментальную группу лорлатиниба (100 мг один раз в день) и контрольную — кризотиниба (250 мг дважды в день). Были получены беспрецедентные результаты. Спикер подчеркнул, что их назвали настолько впечатляющими, что призвали рассмотреть смену подхода к лечению НМРЛ. При медиане наблюдения в 60,2 и 55,1 мес в общей популяции медиана выживаемости без прогрессирования в экспериментальной группе достигнута не была, а в группе контроля составила 9,1 мес (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,13–0,27). Пятилетняя ВБП в двух группах составила 60 % и 8 % соответственно. Речь идет о предоставлении более чем половине пациентов с агрессивным метастатическим НМРЛ шанса прожить 5 лет и более без признаков прогрессирования заболевания. Докладчик выразил надежду, что лорлатиниб поможет сделать реальностью мечту перевести ЗНО в разряд контролируемых хронических заболеваний.

Интересно, что эффективность лорлатиниба была выше, чем кризотиниба, независимо от пола, возраста, статуса курения и поражения головного мозга. Поскольку кризотиниб недостаточно накапливается в цереброспинальной жидкости, это делает лечение пациентов с метастазами в головной мозг весьма проблематичным. Все последующие поколения препаратов, в том числе лорлатиниб, в будущем нацелятся против церебрального и лептоменингеального метастазирования.

На фоне лечения лорлатинибом у 92 % пациентов не было зарегистрировано нового церебрального метастазирования — спикер назвал это прекрасной тенденцией и шансом больных на длительную и качественную жизнь. Крайне высокая эффективность препарата в головном мозге, по мнению Федора Владимировича, позволит сократить потребность в облучении мозга и стереотаксических операциях, имеющих известные негативные последствия в отношении неврологических функций в долгосрочной перспективе. Крайне высокая активность лорлатиниба в головном мозге требовала снижения дозы препарата примерно у каждого пятого пациента. При этом выяснилось, что клиническая эффективность препарата не зависит от снижения дозы. Это дает возможность эффективной работы с нежелательными явлениями, которые могут проявиться из-за длительного приема препарата.

Докладчик сообщил, что в исследовании CROWN лорлатиниб был эффективен в группе пациентов с негативным прогнозом. Очевидно, что в будущем такие больные будут нуждаться в новых опциях лечения, но применение ингибиторов *ALK* третьего поколения в ожидании обновленных возможностей станет для них лучшим выбором. Уже известные результаты применения лорлатиниба показывают приемлемую эффективность. Спикер упомянул о проблеме резистентности к таргетным препаратам, сообщив, что в исследовании CROWN после окончания терапии лорлатинибом в собранных образцах при анализе циркулирующей в крови опухолевой ДНК новых мутаций *ALK* выявлено не было. Федор Владимирович выразил мнение, что, по всей вероятности, более эффективного блокирования *ALK* добиться невозможно.

ИДЕЯ ПРОРЫВА

В рамках форума прошло много сессий, посвященных как инновационным научным разработкам, так и практическим вопросам,

Продолжение на с. 4 ▶



Мастерство терапии

для больших возможностей

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: Итулси. **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ:** Действующее вещество: палбоциклиб. Итулси, 75 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 75 мг палбоциклиба. Итулси, 100 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 100 мг палбоциклиба. Итулси, 125 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 125 мг палбоциклиба. **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Капсулы. **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.** Показания к применению: Препарат Итулси показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы, положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с: – ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или – фулвестрантом у пациентов с прогрессирующим заболеванием после эндокринной терапии. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение препаратом Итулси необходимо начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в применении противоопухолевых лекарственных препаратов. Препарат Итулси следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя принимать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). Ингибитор ароматазы в сочетании с палбоциклибом следует применять в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению конкретного препарата. Фулвестрант в сочетании с палбоциклибом следует применять в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15, 29-й день и далее 1 раз в месяц. Перед началом и во время комбинированной терапии препаратом Итулси и ингибитором ароматазы/фулвестрантом женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты лютеинизирующего гормон-высвобождающего фактора (ЛГРГ) в соответствии с локальной клинической практикой (см. раздел 4.4 ОХЛП). Мужчинам, получающим комбинированную терапию препаратом Итулси и ингибитором ароматазы, рекомендуется назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой. **Пропуск дозы:** При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Итулси рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в ОХЛП (см. разделы 4.4 и 4.8 ОХЛП). **Особые группы пациентов:** Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Итулси у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по схеме 3/1 (см. раздел 5.2 ОХЛП). Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (клиренс креатинина ≥ 15 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП). Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2 ОХЛП). Безопасность и эффективность препарата Итулси у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к палбоциклибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 ОХЛП. Необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось). Беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось). Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Препарат Итулси следует применять с осторожностью: у пациентов с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени; у пациентов с тяжелым нарушением функции почек; у женщин в пре- или перименопаузе; при нейтропении (см. раздел 4.4 ОХЛП). **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия:** Следует избегать совместного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел 4.5 ОХЛП). **Фертильность, беременность и лактация:** Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции. Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена. Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью. **Нежелательные реакции:** Самыми частыми нежелательными лекарственными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия, стоматит, алоpecia и диарея (полный перечень нежелательных реакций, отмеченных в ходе клинических исследований, представлен в разделе 4.8 ОХЛП). **Передозировка:** Антидот палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Итулси должна включать общую поддерживающую терапию. **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Фармакодинамические свойства: Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK). Код АТХ: L01EF01. **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Срок годности: 3 года **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Особые меры предосторожности при хранении:** Хранить при температуре ниже 30 °С. Регистрационный документ: ЕАЭС РУ ЛП-№(000570)-(РГ-RU) от 14.02.2022 См. полную информацию о препарате в следующих утвержденных документах: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Итулси от 21.12.2023. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Итулси от 21.12.2023.



«Белые ночи – 2024»: идеи, инновации, достижения

◀ Продолжение, начало на с. 1

с которыми коллеги сталкиваются в ежедневной клинической практике. Так, в ходе уже упоминавшегося выше симпозиума «Передовые решения, меняющие жизнь пациентов» были обобщены прорывы в терапии онкологических больных и инновации, которые уже сегодня позволяют вывести лечебную тактику и работу врача в целом на совершенно новый уровень и, соответственно, улучшить качество жизни пациентов. Новую эпоху лекарственной терапии опухолей, в которую мы вступили сейчас, спикеры сравнили с началом эры антибиотикотерапии, которая изменила мир.

Член-корреспондент РАН Л.Г. Жукова (ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова») выразила убежденность в том, что передовые технологии, которые преобразуют жизнь пациентов и работу врача, должны активнее внедряться в повседневную практику: «Препарат, хорошо проявивший себя в клинических исследованиях, необходимо как можно скорее заставить работать на благо пациентов».

В качестве примера Людмила Григорьевна привела палбоциклиб — первый препарат из класса ингибиторов CDK4/6, клиническая эффективность которого была изучена в трех крупных международных рандомизированных исследованиях (PALOMA-1, PALOMA-2 и PALOMA-3) при участии более 1300 женщин. Уже в рамках исследования II фазы было продемонстрировано беспрецедентное для PЭ+HER2-метастатического РМЖ увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 24,6 мес (на 10 мес по сравнению с группой контроля, получавшей только ингибиторы ароматазы).

По результатам этого исследования II фазы (что само по себе редкость!) лечение данным препаратом было названо «терапией прорыва», а сам он был в ускоренном порядке одобрен к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2015 году. Пациенткам из России и Европы палбоциклиб стал доступен в октябре 2016 года.

Исследования III фазы подтвердили не только высокую противоопухолевую эффективность палбоциклиба, но и сохранение или даже улучшение качества жизни больных, получающих этот препарат, по сравнению с пациентками, которым назначают только эндокринотерапию. Затем показания к назначению препарата были расширены: было одобрено его использование в комбинации с фулвестрантом при метастатическом гормонопозитивном РМЖ после прогрессирования на предшествующей эндокринной терапии, а применение совместно с ингибитором ароматазы летрозолом в первой линии терапии, после получения результатов подтверждающего исследования III фазы, получило стандартную регистрацию. Таким образом, палбоциклиб, будучи первым из класса ингибиторов CDK4/6, проложил дорогу к новой эпохе консервативного лечения РМЖ.

Однако и после регистрации для широкого клинического применения исследования палбоциклиба были продолжены, что позволяет еще лучше оценить эффективность и безопасность его использования. Докладчик призвала коллег обращать особое внимание на исследования реальной клинической практики (ИРКП), которые помогают оценивать эффективность и безопасность

препаратов при использовании у рядовых пациентов, а не только у отобранных в соответствии со строгими критериями включения/исключения участников рандомизированных регистрационных исследований. Кроме того, ИРКП позволяют оценить пользу и необходимость применения препарата в масштабах всей системы здравоохранения.

Изменился и «правовой» статус ИРКП: если ранее данные исследования воспринимались лишь как некий довесок к рандомизированным клиническим исследованиям, несущий пусть важную, но не меняющую подходы научную информацию, то в настоящее время даже ведущие мировые регуляторы учитывают данные ИРКП при принятии решений. В последние годы результаты ИРКП все чаще находят отражение даже в инструкциях к применению препаратов. Ярким примером фармкомпании, широко использующей данный подход, спикер назвала производителя палбоциклиба — «Пфайзер», включившую тысячи пациенток в пострегистрационные ИРКП с данным препаратом.

Таким образом, например, благодаря регистрационным исследованиям палбоциклиба удалось преодолеть плато стандартных опций и создать новые схемы лечения РМЖ у женщин, а ИРКП позволили внести изменения в инструкцию FDA, дополнив ее показанием к применению у мужчин. Сформулированы четкие доказательства эффективности и безопасности палбоциклиба, подтвержденные многолетним опытом применения, с доказательной базой, основанной на анализе результатов лечения многотысячных групп пациентов в условиях реальной клинической практики. Таким образом, подытожила свое выступление Людмила Григорьевна, благодаря широкой доказательной базе врачи могут использовать палбоциклиб, будучи уверенными в его эффективности и безопасности.

РАБОТА НАД ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Своим взглядом на механизм действия и вытекающие из него эффективность и безопасность иммуноонкологических препаратов (ИОП) поделилась профессор Ирина Александровна Балдуева (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова): «Очевидно, что для достижения максимального эффекта лечения специфический рецептор, на который воздействует аффинный ИОП, должен сверхэкспрессироваться на поверхности опухолевых клеток. Активное связывание ИОП с соответствующими рецепторами приводит к сайт-специфическому лиганд-опосредованному накоплению лекарства в ткани опухоли вследствие повышенной экспрессии специфического биомаркера данного ЗНО и инициации противоопухолевой иммунного ответа. Более благоприятный профиль безопасности ИОП по сравнению с традиционной химиотерапией способствует сохранению качества жизни пациентов во время лечения».

Своими разработками в области профилактики и лечения кардиальных, тромботических и висцеральных осложнений онкологических заболеваний и противоопухолевой терапии поделилась кандидат медицинских наук Ольга Ефимовна Поповкина (МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России).

По мнению спикера, большой интерес представляют не лекарственные методы восстановления сердечной мышцы. Это низкоинтенсивное лазерное излучение, позволяющее

улучшить микроциркуляцию в миокарде и его регенерацию без стимуляции роста опухоли, фотодинамическая терапия, способствующая снижению уровня маркеров повреждения миокарда, и трансплантация кардиомиоцитов. Превентивное введение клеток-предшественников кардиомиоцитов дает возможность существенно повысить эффективность лечения сердечной недостаточности при развитии противоопухолевой лекарственной кардиотоксичности, не вызывая прогрессирования опухолевого процесса.

Тему кардиотоксичности и онкоассоциированных тромбозов развили в своих выступлениях Никита Александрович Козьяин (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России), кандидат медицинских наук Евгений Аркадьевич Илюхин (ООО «КБС» центр восстановительной медицины Reaclinic клиники Medalp) и профессор Михаил Юрьевич Федянин (ГБУЗ «ММКЦ “Коммунарка” ДЗМ»). Спикеры сошлись во мнении, что при лечении онкоассоциированных тромбозов могут применяться как препараты низкомолекулярного гепарина, так и ингибиторы фактора свертывания крови Ха, причем использование аписабана не приводит к увеличению риска значимых кровотечений даже при опухолях желудочно-кишечного тракта. Аписабан можно рассматривать как альтернативу низкомолекулярным гепаринам. Антикоагулянтную терапию необходимо продолжить после окончания запланированного срока лечения с переходом на профилактические дозы (для аписабана это 2,5 мг 2 раза в сутки). Сроки возобновления противоопухолевой терапии после купирования сердечного-сосудистых осложнений — вопрос, требующий дальнейшего изучения и индивидуального подхода.

НОВАЯ ЭРА ТЕРАПИИ

В ходе конференции им. М.Л. Гершановича по индивидуализации лекарственного лечения «Ранний рак молочной железы» обсуждались аспекты противоопухолевой терапии, позволяющие врачу идти в ногу со временем. Например, тестирование HER2-статуса, еще недавно малоизвестное, сегодня является необходимым исследованием для подбора терапии.

Большой интерес слушателей вызвал доклад, представленный главным редактором нашей газеты профессором Н.В. Жуковым (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Николай Владимирович напомнил, что ингибиторы CDK4/6 кардинально изменили представления о подходах к лечению метастатического гормонопозитивного HER2-негативного РМЖ, вытеснив отсюда химиотерапию (ХТ) для большинства стандартных клинических сценариев. Тем не менее в сознании врачей до сих пор сохранилось представление, что по сравнению с эндокринотерапией (с ингибиторами CDK4/6 или без них) ХТ все же работает быстрее, дает больше непосредственных противоопухолевых эффектов и поэтому лучше подходит пациенткам, для которых имеют значение скорость наступления и глубина непосредственного эффекта лечения. Соответственно, многие пациентки с метастатическим гормонопозитивным РМЖ и по сей день продолжают получать в качестве первой линии терапии тот или иной химиотерапевтический препарат. Докладчик ознакомил слушателей с данными исследований, касающихся использования ингибиторов CDK4/6 в тех областях, где по-прежнему часто применяется ХТ.

Первой из таких работ было исследование Young PEARL, в котором сравнивались эффективность и безопасность комбинации экземестана и палбоциклиба с ХТ капецитабином у пациенток в пременопаузе с предшествующим прогрессированием метастатического гормонопозитивного РМЖ на фоне применения тамоксифена. В рамках этого исследования впервые было показано, что терапия ингибитором CDK4/6 не только не проигрывает, но и выигрывает при сравнении с ХТ. Медиана времени до прогрессирования заболевания при использовании комбинированной терапии палбоциклибом с экземестаном превысила 1,5 года, составив 20,1 мес. Это почти на полгода дольше, чем медиана выживаемости пациенток, получавших капецитабин. Частота объективного ответа (ЧОО) в численном выражении у пациенток на комбинированной терапии палбоциклибом и экземестаном оказалась несколько выше, чем при применении капецитабина. При этом скорость достижения противоопухолевых эффектов в группе палбоциклиба с экземестаном была сравнима с группой капецитабина.

Однако, если использование ХТ у молодых больных все же являлось следствием предпочтений отдельных врачей, которые они реализовали вопреки существующим рекомендациям о необходимости применения эндокринотерапии в качестве инициального лечения больных PЭ+HER2-метастатическим РМЖ, существовала область, где химиотерапия закрепились в качестве аксиомы. Это висцеральный криз — патология, которая характеризуется поражением внутренних органов, приводящим к лабораторным нарушениям и выраженным жизнеугрожающим симптомам.

У пациентки в таком состоянии нет второго шанса, и долго считалось, что ХТ в данном случае — оптимальная опция в силу более выраженного и быстрого непосредственного противоопухолевых эффектов (по сравнению с эндокринотерапией). Почти то же самое относится и к висцеральному предкризу — состоянию, когда в силу объема и особенностей локализации опухолевых очагов вероятность висцерального криза очень высока, если не предпринять срочных мер по его предотвращению. Все изменило исследование Right CHOICE с прямым сравнением эффективности другого ингибитора CDK4/6 — рибоциклиба в сочетании с эндокринной терапией и комбинированной ХТ у пациенток в пре- и перименопаузе с агрессивным течением гормонозависимого HER2-негативного распространенного РМЖ.

И снова ингибитор CDK4/6 превзошел ХТ: пациентки, получавшие рибоциклиб с эндокринной терапией, имели двукратное преимущество в медиане ВБП по сравнению с находившимися на комбинированной ХТ. При этом в отношении показателей, которые мы ранее рассматривали как преимущества ХТ, ингибитор CDK4/6 оказался как минимум не хуже. ЧОО, частота достижения клинического эффекта и скорость его наступления у пациенток с висцеральными кризом в группе рибоциклиба с эндокринной терапией не уступали таковым при использовании комбинированной ХТ. А в группе с висцеральным предкризом ингибитор CDK4/6 даже выигрывал по показателям скорости наступления клинического эффекта и ВБП.

Окончание на с. 11 ▶

Встань и иди!

И невозможное возможно...

Не спешите отказать пациенту. Наша специальность развивается очень быстро, появляются все новые знания и опции. Перед тем как сказать «нет», убедитесь, что они не возникли за день, месяц или год до того, как вы принимаете решение, просто ничего об этом не зная.

Николай Владимирович ЖУКОВ

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член правления RUSSCO, Москвашколы РФ



ПРОСЬБА О ПОМОЩИ

В конце января 2022 года из благотворительного фонда «Подари жизнь» пришло электронное письмо с просьбой рассмотреть документы пациента Н., которому один из флагманских федеральных московских центров не согласовывал операцию. При этом сообщалось, что спинальный хирург экспертного уровня А. тоже считает, что операция маловероятна, хотя окончательно решения он еще не принял. Опухоль тем временем продолжала расти, поэтому меня попросили дать экспертное заключение о возможности терапевтических опций или лучевой терапии.

Если кто вдруг не знает, расскажу, что я уже достаточно давно являюсь консультантом благотворительного фонда «Подари жизнь». Поскольку он в основном занимается помощью детям с онкологическими заболеваниями, не могу сказать, что, будучи взрослым онкологом, консультирую активно. Но когда попадают случаи взрослых или непонятных солидных опухолей у детей и тинейджеров, сотрудники фонда часто обращаются ко мне за помощью.

Основной вопрос (и такой подход кажется мне абсолютно правильным), который стоит передо мной: оправданно ли с медицинской точки зрения использование средств фонда на лечение (диагностику и т.д.) в конкретной клинической ситуации? Разумеется, на этот вопрос я отвечаю всегда. Но по своей дотошности оцениваю клинический случай и с альтернативной стороны: а можно ли порекомендовать что-то другое, отличное от того, о чем просят обратившиеся в фонд для лечения больного, что, с моей точки зрения, было бы более эффективно? Бывают, правда, обращения из серии: «А можно ли вообще сделать хоть что-нибудь, если в этом поможет фонд?» Ситуация, о которой хочу рассказать, оказалась именно такой.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

Изучение медицинской документации особого оптимизма не вызвало. Речь шла о 19-летнем пациенте с остеобластомой. Опухоль доброкачественной, но в силу расположения в первом грудном позвонке и распространенности в спинномозговом канале неоперабельной. Симптомы в виде нарастающего болевого синдрома и слабости в нижних конечностях появились в 2019 году, к 2020-му отмечались уже плегия нижних конечностей и нарушение функции тазовых

органов. В связи с этим в июне 2020 года пациент был прооперирован по месту жительства в объеме декомпрессивной ламинэктомии Th₁ позвонка, удаления новообразования позвоночного канала. При морфологическом исследовании подтвердился диагноз «остеобластома».

Затем пациент обратился в тот самый федеральный онкологический центр X, где в сентябре 2020 года было выполнено паллиативное хирургическое лечение (декомпрессивная ламинэктомия C₇-Th₁ позвонков с транспедикулярной фиксацией). Клинически значимых улучшений не произошло — сохранялась картина нижней параплегии с нарушением функций тазовых органов. Собственно, всю эту информацию я почерпнул из справки о дистанционной медицинской консультации в этом же центре в январе 2022 года с дополнительными данными о дальнейшем прогрессировании заболевания и рекомендациями такого рода: учитывая анамнез, клиническую картину, стойкие неврологические нарушения и их длительность, а также морфологическую картину, хирургическое лечение не показано. Пациенту были рекомендованы наблюдение по месту жительства, адекватная анальгетическая терапия, паллиативная помощь и уход, консультации лучевого терапевта и химиотерапевта на предмет возможных опций лечения.

Прекрасно зная высокий уровень онколог-хирургов, давших это заключение, я не сомневался в неоперабельности опухоли, так что даже не стал запрашивать снимки, чтобы в этом убедиться. Тем более что ее неоперабельность подтверждалась заключением второго независимого специалиста в письме из фонда. Ну, а формулировка, с которой пациента отпустили из федерального центра, — наблюдение по месту жительства (м/ж) с консультацией лучевого и химиотерапевта (судя по всему, там же, по м/ж) — вкупе с тем, что с 2020 года ни то ни другое центром предложено не было, не оставляла сомнений — пациент отправлен на симптоматическое лечение.

ОБНОВЛЕННЫЕ ДАННЫЕ

Однако родственники не сдавались, обращались за консультацией в центры протонной терапии, но и там получили отказ. Так что ситуация выглядела безнадежно: опухоль без каких-либо стандартных вариантов лекарственной терапии, неоперабельная, не подлежащая лучевой терапии, приведшая к длительной и глубокой компрессии спинного мозга (по заключению ПЭТ/КТ — сужение позвоночного канала до 2 мм) с развитием плегии и нарушением функции тазовых органов. Но у меня есть принцип — если речь идет об отказе в лечении (особенно редкой опухоли, знания о которой не обновляются мной на постоянной основе), всегда проверять, не появилось ли что-то новое. Так я, собственно, и сделал.

Да, кое-что появилось — например, данные об эффективности применения высокоинтенсивного направленного ультразвука HIFU при остеобластомах и других опухолях костей для уменьшения размеров и достижения симптоматического эффекта.

Также я обратил внимание на описание одного клинического случая, опубликованное еще в 2019 году (как раз когда наш пациент заболел, и за год до того, как попал на лечение в федеральный центр X), с хорошим клиническим эффектом от применения деносумаба при лечении неоперабельной остеобластомы пястья¹. А при более детальном поиске обнаружилась и статья 2018 года об использовании деносумаба в качестве неoadъюванта при остеобластоме крестцовых позвонков².

Не будучи узким специалистом в области лечения данной патологии, я несколько удивился, почему оно не было предложено ранее в подразделении федерального центра, специализирующемся на костных опухолях, где пациент проходил лечение. И вообще не было рекомендовано никем из докторов и клиник, которые наш больной прошел с 2019 года.

Увы, на тот момент назначение терапии не выглядело многообещающим. Признаюсь, я не ожидал чудес от деносумаба, поскольку не рассчитывал на регресс неврологической симптоматики при плегии, развившейся около двух лет назад. Но и не порекомендовать этот подход я тоже не мог. В своем заключении для фонда я честно написал, что не рассчитываю на регресс неврологической симптоматики, даже если деносумаб окажется эффективен у данного пациента. Максимум моих ожиданий было уменьшение болевого синдрома и сдерживание опухоли. В общем, порекомендовал — и забыл.

Каково же было мое удивление, когда через 10 месяцев, в ноябре того же 2022 года, я получил письмо из фонда, которое (убрав разные хорошие слова в свой адрес) привожу полностью для осознания драматизма произошедшего.

ПИСЬМО ИЗ ФОНДА

«Дорогой Николай Владимирович, добрый день! В январе мы обращались к вам за консультацией по поводу пациента Н. (остеобластома). Мне кажется важным сообщить вам, что происходит с этим пациентом в настоящее время. После однократного введения деносумаба, который вы порекомендовали, через неделю пациент начал чувствовать нижние конечности. Еще через несколько дней встал и начал ходить. Я много и долго консультировалась с радиологами и нейрохирургами, опасаясь навредить. В результате вчера Н. был прооперирован доктором А., который рассказал мне сегодня, что опухоль уплотнилась за счет введения деносумаба очень существенно, и если бы этого введения не было, то пациент скорее всего уже был бы окончательно парализован. После операции Н. уже ходит, причем уверенно. Спасибо огромное!»

Вот, собственно, почти вся история. Разве только можно добавить, что под воздействием деносумаба опухоль действительно претерпела существенные изменения — удаленная ткань по структуре была представлена костной мозолью (согласно гистологическому заключению, которое мне любезно предоставили родственники пациента одновременно с его и их решением на публикацию этого случая).

Чему же я научился и какие же выводы хочу сделать? Их несколько:

1. Фонд «Подари жизнь» — одна из самых эффективных благотворительных организаций, которые мне встречались. Они не только помогают решать проблемы с обеспеченностью пациентов, но и сводят их с правильными врачами, избавляя и тех и других от многих проблем, мешающих в назначении и получении лечения. И касается это не только педиатрических, но и молодых пациентов.
2. Высококвалифицированы к деносумабу не только гигантоклеточные опухоли костей, но и остеобластома (причем, возможно, последняя даже больше всего).
3. Даже при очень длительном (годы) и глубоком (плегия) неврологическом дефиците можно рассчитывать на восстановление функции хотя бы у некоторых больных, что оправдывает попытки лечения.

И еще один вывод. Учитывая скорость, с которой развивается наша специальность, нужно проверять, не появились ли новые знания и опции, о которых вы просто не знаете, прежде чем отказывать пациенту в лечении.

Список литературы

1. Kooner P, Ferguson P. The Use of Denosumab in Osteoblastoma of the Metacarpal. *J. Hand. Surg. Am.* 2019, Nov.; 44 (11): 994.e1-994.e6. DOI: 10.1016/j.jhssa.2019.02.001. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30910238.
2. Reynolds J.J., Rothenfluh D.A., Athanasou N., Wilson S., Kieser D.C. Neoadjuvant denosumab for the treatment of a sacral osteoblastoma. *Eur. Spine. J.* 2018 Jul.; 27 (Suppl. 3): 446-452. DOI: 10.1007/s00586-018-5461-z. Epub 2018, Jan. 22. PMID: 29356985.

Материал опубликован с разрешения редакции сайта Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) RosOncoWeb, где вышел в рубрике «А вот был у меня случай...», или «Охотничьи записки онкологов», под названием «Встань и иди!» 21.11.2022 года (<https://rosoncoweб.ru/news/oncology/2022/11/21/>)

Давид Заридзе вошел в тройку лучших ученых-медиков России

Третье место среди лучших ученых страны в области медицины в рейтинге Research.com занял наш постоянный автор — Давид Георгиевич Заридзе, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, лауреат Государственной премии РФ, руководитель отдела клинической эпидемиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Противоракового общества России.



Давид Георгиевич
ЗАРИДЗЕ

РАСЧЕТНАЯ ПОЗИЦИЯ

Research.com — электронная платформа, которая рассчитывает и публикует рейтинги ученых в тех или иных дисциплинах. Первоначально портал ранжировал исследователей в области компьютерных наук и электроники, но затем распространил этот опыт и на другие отрасли знания. Недавно Research.com опубликовал третье издание рейтинга лучших ученых, работающих в медицине, с которым можно ознакомиться, перейдя по ссылке <https://research.com/scientists-rankings/medicine/ru>. Следует заметить, что библиометрические данные в ходе ранжирования подсчитывались по метрике цитирований до 21.11.2023 года. Третью позицию в представленном списке занял член-корреспондент РАН Давид Георгиевич Заридзе, которого редакция газеты «Онкология сегодня» поздравляет с этим блестящим достижением.

Позиция в рейтинге основана на данных из разных источников, в частности OpenAlex — библиографической базы данных с открытым исходным кодом, а также агентства CrossRef по регистрации цифровых идентификаторов объектов Международного фонда DOI, обеспечивающего с 2000 года постоянную межпечатную связь цитирования в академических журналах, выложенных в интернете.

Методика вычисления рейтинга такова. Сначала рассчитывается индекс Хирша исследователя на основе количества публикаций и цитирований. Затем определяют D-индекс, то есть индекс Хирша для конкретной дисциплины (Discipline H-index, нормализованный по дисциплине индекс Хирша). Делается это путем отбора публикаций только в определенной отрасли знания, в которой специализируется исследователь. Таким образом, D-индекс применяется для ранжирования ведущих ученых в конкретных областях научных знаний.

Поднимется ли исследователь на позицию лидера своей отрасли, зависит от порогового значения D-индекса, которое отличается для каждой дисциплины. Research.com также использует в своих расчетах данные о доле

публикаций в журналах и участии в конференциях, о наградах и прочих свидетельствах академического признания.

СТРАНИЦЫ БИБЛИОГРАФИИ

Профессор Д.Г. Заридзе — автор и ответственный редактор нескольких монографий, с его участием опубликованы более 450 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах. Давайте же познакомимся поближе с работами Давида Георгиевича, вышедшими в международных журналах с высоким импакт-фактором, который определяет научный рейтинг издания. Напомним, что рейтинг профессиональной деятельности ученого лишь частично зависит от количества опубликованных статей, а в большей степени — от рейтинга журналов, в которых они вышли. В свою очередь, рейтинг издания отражает его вклад (impact factor) в развитие науки и формирование перспективных научных направлений. Чем он выше, тем чаще цитируются статьи из данного журнала.

Первые работы профессора Д.Г. Заридзе по эпидемиологии злокачественных новообразований (ЗНО) посвящались факторам риска их развития. В 1983 году в журнале Национального института рака США (*The Journal of the National Cancer Institute, JNCI*) вышла основополагающая статья ученого об этиологии рака толстой кишки (178 цитирований), положившая начало исследовани-

который в отсутствие скрининга клинически не проявляется, не дает симптомов и никогда не прогрессирует. На продолжительность и качество жизни мужчин этот рак не влияет».

К вопросу об избыточной диагностике ЗНО Д.Г. Заридзе вернулся через 40 лет в статье «Еще раз о гипердиагностике рака щитовидной железы (РЩЖ)» (*Thyroid cancer overdiagnosis revisited; Cancer Epidemiology, 2021, 27* цитирований). Ученый показал, что рост заболеваемости РЩЖ вызван визуализацией клинически незначимых случаев при ультразвуковом скрининге. Так, например, за период 1999–2018 гг. в России было выявлено на 70 % больше РЩЖ по сравнению с ожидаемым числом.

Еще четверть века назад группа исследователей под руководством профессора Заридзе впервые продемонстрировала протективный эффект приема аспирина в отношении рака желудка (*Int. J. Cancer, 1999; 180* цитирований).

Анализ заболеваемости острыми лейкозами у детей в Казахстане, в населенных пунктах вблизи Семипалатинска, где в начале 1960-х проводились наземные и подземные испытания атомной бомбы, показал связь между повышенной заболеваемостью данной патологией и расстоянием от места проведения испытаний (*Int. J. Cancer, 1994; 56* цитирований).

Отказ от курения как компонент противоопухолевой терапии, включенный в клинические рекомендации, не только улучшит ее результаты, но и позволит сэкономить миллионы рублей

ям и, соответственно, публикациям о роли питания в этиологии данной формы ЗНО (*Eur. J. Cancer, 1992; 106* цитирований), а также рака молочной железы (*Int. J. Cancer, 1991; 208* цитирований).

Примерно в тот же период была опубликована серия статей, посвященных раку предстательной железы (РПЖ); *Int. J. Cancer, 1984; Br. J. Urol., 1987; Eur. J. Cancer, 1993; 174, 161 и 58* цитирований соответственно). В первой из них под названием «Международные тенденции рака предстательной железы» (*International trends in prostatic cancer*) исследовалась динамика заболеваемости этой формой рака в мире. В частности, в данной публикации автор впервые указал на роль скрининга в гипердиагностике РПЖ — проблему, сохраняющую актуальность и по сей день: «Рост заболеваемости раком простаты, последовавший за широким распространением ПСА-скрининга, можно объяснить выявлением латентного клинически незначимого рака,

СПАСЕННЫЕ ЖИЗНИ

Хочется отметить ведущую роль руководимой профессором Д.Г. Заридзе команды онкологов-эпидемиологов в изучении особенностей заболеваемости и смертности от ЗНО в нашей стране и ее регионах, в анализе динамики этих показателей по сравнению с мировыми трендами, прогнозировании как краткосрочных, так и долгосрочных тенденций и определяющих их факторов (*BMJ, 2003; 168* цитирований).

Давид Георгиевич приложил немало усилий к борьбе с огромным социальным злом — чрезмерным употреблением алкоголя. В ходе руководимого им научного проекта была доказана выраженная связь между опасным потреблением алкоголя и сверхсмертностью в России. Результаты данного эпидемиологического исследования, включавшего как ретроспективную, так и проспективную когорту, легли в основу эффективнейшей программы профилактики алкоголизма, принятой в нашей стране в 2009 году, и вылились

в серию важнейших публикаций в международных журналах (*Int. J. Cancer, 1999; Lancet, 2009 и 2014; 320, 502 и 222* цитирования соответственно).

Реализация программы привела к значительному снижению потребления алкоголя и сокращению смертности, что позволило сохранить жизни 3,5 млн россиян. И это в результате борьбы с одним только алкоголизмом! А если учесть социальный эффект профилактических мер в отношении табакокурения, основанных на научных исследованиях Д.Г. Заридзе, к этой цифре можно смело прибавить еще полмиллиона.

Например, по итогам работ Давида Георгиевича в области табачного канцерогенеза Минздравом СССР, а затем и России были приняты гигиенические нормативы содержания смолы в дыме сигарет и папирос (*Tobacco International Health Hazard, Editors — David Zaridze, Richard Peto, IARC Scientific Publication, Lyon, 1986*). В результате этой научно обоснованной профилактической меры, которая привела к снижению концентрации канцерогенных веществ в дыме, в стране уменьшились заболеваемость и смертность от рака легкого и других ЗНО, ассоциированных с курением, что является подтверждением эффективности теории снижения вреда (harm reduction). Как уже было сказано выше, это позволило сохранить жизнь более чем полумиллиону курильщиков: в противном случае они умерли бы от рака легкого и других форм ЗНО, причиной которых является эта вредная привычка.

Еще одно важное исследование, продемонстрировавшее астрономически высокую заболеваемость ЗНО среди представителей малочисленных народов Дальнего Востока и северной Сибири, способствовало разработке профилактических мер для этих групп населения, которые привели к снижению распространенности курения и модификации питания (*Int. J. Cancer, 1993; 83* цитирования).

В исследованиях Д.Г. Заридзе и руководимой им группы ученых было показано, что статус курения влияет и на прогноз онкологических больных. Сохранение вредной привычки после установления диагноза ухудшает прогноз, а отказ от нее улучшает его. Больные ЗНО, бросившие курить, живут на 2–3 года дольше продолжавших курить пациентов.

Выяснилось, что влияние отказа от курения на улучшение прогноза жизни онкологических больных как минимум не уступает эффективности инновационных методов терапии, а с экономической точки зрения даже превосходит их. Таков результат первых в мире масштабных эпидемиологических проспективных исследований, проведенных под руководством Д.Г. Заридзе и опубликованных в 2021 и 2023 гг. в журналах *Annals*

Internal Medicine и *J.Clinical Oncology* (90 и 8 цитирований соответственно) — издания с огромной читательской аудиторией, а значит, и очень высоким импакт-фактором. Необходимость отказа от курения как важнейшего компонента противоопухолевой терапии включена в клинические рекомендации. Эта мера приведет не только к улучшению показателей противоопухолевой терапии и снижению смертности от онкологических заболеваний, но и к экономии многих миллионов рублей для системы здравоохранения и страны в целом.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Широко известны работы Д.Г. Заридзе в области молекулярной эпидемиологии. В 2007 году на заре молекулярно-таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы в американском журнале *Cancer Research* были опубликованы результаты изучения связи курения с мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при мелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Оказалось, что мутации EGFR характерны практически исключительно для никогда не куривших или бросивших курить больных. Даже сегодня фактор курения используется как маркер для отбора кандидатов на таргетную терапию, направленную на подавление активированного EGFR (*Cancer Res.*, 2023; 141 цитирование).

При участии профессора Заридзе и его сотрудников совместно с международными консорциумами исследователей рака легкого, почки и опухолей головы и шеи в журналах *Nature*, *Nature Genetics* и других престижнейших международных изданиях начиная с 2008 года публиковались статьи о роли наследственного генетического полиморфизма в этиологии ЗНО. Эти исследования положили начало новому направлению в онкологии — идентификации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), влияющих на риск развития ЗНО, в данном случае рака легкого (две статьи в *Nature* и одна в *Nature Genetics* в 2008 году; 1478, 1668 и 641 цитирований). Связь между ОНП и риском развития ЗНО также была изучена для опухолей головы и шеи и рака почки (по одной статье в *Nature Genetics* в 2008 и 2011 годах; 207 и 360 цитирований соответственно). За этими пионерскими работами последовали другие исследования с участием Д.Г. Заридзе, в которых рассматривались различные аспекты проблемы генетического полиморфизма.

Новое направление молекулярной эпидемиологии, продвигаемое Международным агентством по изучению рака (МАИР), — идентификация канцерогенных факторов, определяющих вероятность развития той или иной формы ЗНО в регионах с высокой заболеваемостью, на основании мутационных сигнатур (своего рода отпечатков пальцев). В 2024 г. в журнале *Nature* была опубликована статья с участием Давида Заридзе, посвященная идентификации мутаций при

06.06.2024, 21:30 World's Best Medicine Scientists: H-Index Medicine Science Ranking in Russia 2024 | Research.com

.com

Home / Best Scientists - Medicine / Russia

Best Medicine Scientists in Russia

The 3rd edition of Research.com ranking of the best researchers in the field of Medicine was created using data combined from multiple data sources including OpenAlex and CrossRef. The bibliometric data for evaluating the citation-based metrics were acquired on 21-11-2023. Position in the ranking is based on a scholar's D-index (Discipline H-index), which only includes publications and citation metrics for an examined discipline.

[Show more](#)

Search by name or a Russia (5)

World National	Scholar	D-Index	Citation	Publications
7247 World National 1	 Yurii S. Aulchenko Novosibirsk State University, Russia	D-index 96	Citations 51,774	294
7298 World National 2	 Raul R. Gainetdinov St Petersburg University, Russia	D-index 96	Citations 40,002	367
12196 World National 3	 David Zaridze Russian Society of Clinical Oncology, Russia	D-index 84	Citations 26,643	341
17242 World National 4	 Alexander N. Orekhov	D-index 74	Citations 19,768	874

<https://research.com/scientists-rankings/medicine/ru>
1/2

раке почки, вызванных воздействием канцерогенных факторов, влияющих на риск этой формы ЗНО (5 цитирований).

О международном признании научной деятельности Д.Г. Заридзе свидетельствует также тот факт, что на протяжении многих лет он был приглашенным профессором

Оксфордского университета и приглашенным ученым Международного института профилактики в Лионе.

В 2021 году Давид Георгиевич удостоен Государственной премии РФ в области науки и технологий за разработку профилактических и клинических методов, направленных

на предотвращение заболеваний, снижение смертности и увеличение ожидаемой продолжительности жизни граждан. Мы гордимся высокими достижениями своего автора и желаем ему дальнейших успехов в научной работе!

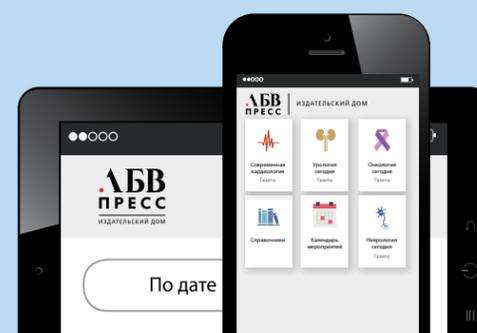
Список литературы находится в редакции



АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
www.abvpress.ru

Мобильное приложение

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.



- ГАЗЕТЫ
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
- СПРАВОЧНИКИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
- УДОБНЫЙ ФУНКЦИОНАЛ: ВОЗМОЖНОСТЬ ЧТЕНИЯ ОФЛАЙН

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Таргетное секвенирование ткани опухоли больных раком легкого

В начале года в нашей стране был запущен проект, позволяющий с помощью секвенирования нового поколения выполнять одновременное молекулярно-генетическое тестирование по крайней мере в 3 раза большего числа вариантов мутаций, необходимых для выбора персонализированного лечения больного немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), чем сейчас. Подробности мы узнали у руководителя проекта — профессора Константина Константиновича Лактионова, первого заместителя директора, заведующего химиотерапевтическим отделением № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

— Почему российской онкологической службе нужен ваш проект?

— Сегодня большое практическое значение для индивидуализации лечебной тактики имеет молекулярно-генетическое исследование немелкоклеточного рака легкого. Российские клинические рекомендации (КР) предусматривают таргетную терапию НМРЛ, направленную на 4 основные мутации: *EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF*. В ближайшем будущем ожидаем расширение показаний в КР в связи с одобрением новых таргетных препаратов. Новыми мишенями для таргетной терапии станут еще 7 генов: *KRAS*, 18–21-й экзон *EGFR* (редкие варианты), *NTRK1-3*, *FGFR2/3*, *MET*, *RET*, 2-й экзон *HER2 (ErbB2)*.

Крайне важно, что с 2024 года усилен контроль за использованием таргетных препаратов. Компенсация стоимости 19 таких препаратов медицинскому учреждению по ОМС теперь возможна только при наличии у пациента результатов молекулярно-генетических исследований (МГИ). Данные препараты используются в 127 схемах лекарственной терапии, оплачиваемых по ОМС. При этом ключевым фактором является доступный для исследования биоматериал. Серьезным препятствием к широкому МГИ служит существующий алгоритм последовательного тестирования маркеров от наиболее частых к более редким. В результате такого подхода до определения редких генетических нарушений доходит лишь незначительная часть образцов. Если положительный результат даже и будет получен, зачастую об этом становится известно слишком поздно для пациента, состояние которого за это время существенно ухудшается.

Кроме того, количество возможных тестов при использовании метода последовательного тестирования зачастую ограничено малым размером образца опухолевой ткани, который чисто физически заканчивается на этапе тестирования на наиболее часто встречающиеся мутации. Вот почему необходим новый подход, позволяющий быстро получить результаты, особенно в условиях ограниченного объема диагностического биоматериала, — секвенирование нового поколения (NGS). Речь идет о технологии, основанной на различных методах, объединенных общим принципом параллельного секвенирования множества отдельных фрагментов ДНК, выделенной из одного биологического образца. Это позволяет получить информацию о множестве молекулярно-генетических маркеров при небольшом объеме биоматериала, что актуально для клини-



ческой практики. Итак, наш проект предполагает молекулярно-генетическое тестирование методом NGS, что дает возможность отследить по крайней мере в 3 раза больше вариантов мутаций, чем определяется сейчас. А основная цель работы состоит в повышении доступности NGS для пациентов с НМРЛ в нашей стране.

— Образно говоря, если раньше были 4 одиночных выстрела по молекулярным мишеням, то теперь в формате секвенирования нового поколения им на смену приходит автоматная очередь из 11 патронов.

— Пожалуй, такое сравнение возможно. Причем у такой автоматной очереди будет минимальный расход патронов, более высокая точность и пониженная себестоимость одного выстрела по сравнению с огнем одиночными патронами. Но главное преимущество, конечно же, в скорости. Напомним, насколько быстро прогрессирует аденокарцинома легкого! Поэтому опоздание с началом лечения из-за слишком долгих молекулярных анализов (продолжительностью даже 7–10 дней на каждый показатель) может оказаться критичным для прогрессирования опухоли. Вот почему скорострельность здесь так важна.

— Какая структура будет осуществлять секвенирование?

— Его будет организовывать и контролировать Центр клинической экспертизы молекулярно-генетического тестирования на базе платформы NOOPNGS (<https://noopngs.ru/>). Это своего рода онкогенетический навигатор, отечественный информационный электронный ресурс для клинических онкологов по интерпретации и применению молекулярно-генетических данных в клинической практике. Техническим и идейным организатором проекта выступает Национальное общество он-

копьюмологов (АНО НООП), президентом которого коллеги выбрали меня. Общество было создано в 2019 году. Мы оказываем содействие внедрению в медицинскую практику актуальных разработок и исследований, консультируем другие организации и учреждения, а также занимаемся разработкой различных технологий и мультисциплинарных методов диагностики в онкопнемологии. Многочисленные клинические исследования новых таргетных препаратов и комбинаций иммунотерапии с другими препаратами, а также ускоренное развитие технологий секвенирования ДНК приносят постоянно обновляющийся массив данных для индивидуализированного подхода к лечению пациентов с раком легкого.

Проект «Центр клинической экспертизы молекулярно-генетического тестирования» на базе платформы NOOPNGS — это инновационный инструмент, способный помочь онкологам и химиотерапевтам в разработке персонализированного плана лечения, основанного на клинических характеристиках пациента, молекулярно-генетических данных и результатах патоморфологических исследований, с использованием генетического калькулятора и привлечением экспертной оценки ведущих специалистов по проблеме рака легкого. Платформа может использоваться коллегами в качестве поддержки и дополнительного инструмента для принятия решений, однако окончательное решение врач будет принимать сам на основе профессионального опыта и знаний. Проект сфокусирован на сокращении времени, затрачиваемого на анализ данных и принятие решений, и повышение успешности лечения и качества жизни пациентов с раком легкого.

Основные цели нашего проекта — создать базу данных с результатами NGS-тестирования российских пациентов с раком легкого, повысить эффективность диагностики и индивидуализации терапии данного злокачественного новообразования (ЗНО), улучшить процесс принятия решений при выборе наиболее эффективного лечения. А кроме того, обеспечить правильное и безопасное назначение лекарственных препаратов (ЛП) в соответствии с одобренными показаниями, индивидуальными характеристиками пациента и биологическими особенностями опухоли на основе КР Минздрава России.

— Какое учреждение будет принимать образцы легочной ткани для МГИ и хватит ли у него мощности, чтобы обрабатывать образцы со всей России?

— Речь идет о многоцентровом проекте, объединившем 5 лабораторий, сертифицированных для выполнения МГИ на территории всей страны, от центральной России до Восточной Сибири. Самые западные из них расположены в столице. Это, в частности, молекулярно-биологическая лаборатория Московской городской онкологической больницы № 62. А самая восточная находится в Новосибирске. Это лаборатория фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН. Данные лаборатории будут принимать материал в том числе по территориальному принципу. Подобная логистика позволит работать без перегрузок. Надеемся, что никаких очередей на исследование биоматериала не возникнет. Планируем проводить до 800 исследований в год и постепенно увеличить этот объем до 900 анализов. Кстати, в 2023 году мы запланировали в пробном порядке 500 исследований, чтобы проверить эффективность нашего проекта, а выполнить удалось свыше 700.

— Кто будет финансировать эту работу? Не придется ли пациентам самим оплачивать исследования?

— В программу госгарантий входит тестирование стандартным методом последовательных анализов только четырех мутаций. Наш же проект предполагает секвенирование как инновационную методику параллельного анализа сразу одиннадцати мутаций на один пуск секвенатора. Таким образом, на семь анализов государственные гарантии не распространяются. Финансирование этой работы взяли на себя такие фармкомпании, как «Рош», «Новартис», «Янссен Силаг», «Астра-Зенек» и «Пфайзер». Хотел бы выразить им глубокую признательность не только от себя лично и моих коллег, но и от тысяч российских пациентов с раком легкого, для которых молекулярно-генетическая диагностика заболевания станет намного более совершенной. Итак, ни онкологическим учреждениям, ни тем более пациентам платить за выполнение таргетного секвенирования генов из ткани опухоли не придется.

— Центр клинической экспертизы и платформа NOOPNGS уже готовы принимать образцы биоматериала для исследования?

— Мы начали делать это не в экспериментальном режиме, а на постоянной основе с января 2024 года, так что процесс уже идет. Около ста онкологов из всех регионов страны, участвующих в проекте NGS, прошли обучение с помощью образовательных семинаров. Их программа была разработана для систематизации знаний о методе NGS, возможности оказания такой услуги в рамках бесплатной медицинской помощи, интерпретации лабораторного заключения для адекватного выбора тактики лечения пациентов с раком легкого. Так что коллеги, читающие вашу газету, уже могут присылать нам биологический материал больных НМРЛ (с I по IV стадию) с ожидаемой продолжительностью жизни не менее трех месяцев, не исчерпавших возможности лекарственной противоопухолевой терапии.

Техническим организатором проекта, осуществляющим логистику биологического материала от врача до лаборатории, является Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Если у вас нет логина и пароля для доступа к электронной базе RUSSCO, заполните анкету по ссылке <https://id.russco.org/> — и получите их на электронную почту, которую вы укажете в анкете. Перед заполнением заявки на тестирование не забудьте получить у пациента информи-

рованное согласие и согласие на обработку персональных данных. Подробная информация о деятельности центра — на нашем сайте по ссылке: <https://noorngs.ru/proekt-targetnoe-sekvenirovanie/>.

— **Допустим, онколог отправил вам био-материал и узнал, какие из 11 тестируемых генов поражены мутациями. Как он сможет использовать платформу NOORNGS для принятия решений?**

— Поддержка включает два этапа. Первый — это использование онкогенетического навигатора (<https://noorngs.ru/navigator/>) для интерпретации результатов NGS-тестов. Наш электронный ресурс разработан командой химиотерапевтов и генетиков для выбора наиболее эффективного таргетного препарата (по его международному непатентованному названию) на основе молекулярно-генетических нарушений, выявленных при НМРЛ, а также колоректальном раке, меланоме, раке молочной, поджелудочной, предстательной желез и яичников, по рекомендациям RUSSCO, AOP, Минздрава России, ESMO, NCCN. И так, с помощью платформы врач сможет выбрать препарат, который будет максимально эффективен при том или ином варианте генетических нарушений. Но поддержка принятия решения — это не только выбор препарата, возможности гораздо шире!

На втором этапе мы помогаем участникам проекта в выборе концепции лечения, подсказывая, с чего его начинать (например, с неоадьювантной химиотерапии или сразу с операции), какие препараты последовательно назначать пациенту, поможет ли в данном случае лучевая

терапия и так далее. Для выбора концепции терапии используется система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе медицинской IT-системы для анализа статуса пациента с учетом его персональных данных, молекулярно-генетических нарушений, международных и отечественных клинических исследований и рекомендаций. Все это позволит улучшить процесс принятия решений врачом при выборе наиболее эффективной комплексной терапии.

Важнейшим компонентом этой IT-системы станут нейронные сети, построенные с использованием глубоких алгоритмов машинного обучения, такие как сверточные и рекуррентные нейронные сети (CNN и RNN соответственно). Нейросети способны анализировать и классифицировать данные пациента с высокой точностью и эффективностью. В итоге СППВР позволит значительно сократить время, затрачиваемое на анализ данных и принятие решений, а также улучшить результаты лечения. С 1 апреля данный интеллектуальный блок могут использовать врачи, чьи пациенты страдают НМРЛ с I по III стадию.

— **А когда заработает блок для разработки концепции лечения пациента с раком легкого IV стадии?**

— Подготовка системы, особенно нейросетей для обработки подобной информации, — очень трудоемкий процесс. Поэтому завершить его мы сможем только в следующем году.

— **Проводили ли вы уже исследования, которые могут подтвердить, что мето-**

дика NGS плодотворна в условиях отечественной онкологической практики?

— В прошлом году были протестированы более 700 пациентов с НМРЛ. Адекватность выявленных с помощью нашей методики молекулярно-генетических изменений, как и эффективность терапии, назначенной по их результатам, не вызывает сомнений. А значит, эта инновационная диагностическая технология подтвердила свою эффективность. На основе финального отчета об исследовании подготовлен запрос на включение метода NGS в программу государственных гарантий для пациентов с НМРЛ. Чтобы секвенирование вошло в нее, необходимо соблюсти несколько условий. Во-первых, данный вариант NGS должен быть прописан в отечественных КР. Во-вторых, в стране должно быть зарегистрировано специальное оборудование для проведения секвенирования и реактивы для исследований. Все условия уже соблюдены, но нам этого недостаточно. Мы хотим увидеть все подводные камни, которые могут встретиться на пути, и понять, как преодолеть препятствия.

— **А что это за препятствия?**

— Прежде всего мы должны проверить уже в длительной рутинной практике, не затянется ли вся наша логистическая цепочка. Например, лаборатории заявляют о проведении исследований в течение трех недель после поступления материала. А это уже немалый срок! Еще какое-то время уйдет на передачу образцов из одного учреждения в другое. Нужно оценить, насколько эти сроки приемлемы, проверить, как долго био-

псийные образцы будут путешествовать по стране. Ведь у пациента с раком легкого нет времени на долгое ожидание. Надеюсь, что сможем решить эти проблемы, и тогда уже в обозримом будущем наша методика будет включена в программу госгарантий и начнет финансироваться за счет средств ОМС.

— **Есть ли за рубежом аналогичная методика?**

— В работе над ней иностранные коллеги немного опережают нас, поскольку приступили раньше. Взглянув же на нее, потому что столкнулись примерно с теми же проблемами, что и мы. Например, в ряде западноевропейских стран перед началом терапии необходимо проверить пять генетических параметров рака легкого. Но даже этот небольшой набор тестов выполняется в полном объеме не более чем у половины пациентов. А при внедрении нашей методики в широкую онкологическую практику откроется возможность выполнять полноценные анализы одиннадцати генов, мутации которых наиболее часто встречаются при раке легкого.

Подобные анализы могут значительно улучшить результаты лечения не менее чем десяти ЗНО. Среди них — рак печени, яичников, простаты, молочной железы, требующие более углубленной молекулярно-генетической диагностики по сравнению с доступной сегодня в рутинной практике. Сейчас мы дорабатываем пилотный проект по раку легкого, но планируем расширить его и на другие виды ЗНО.

Александр Рылов, к.м.н.

НОВОСТЬ

Рак молочной железы действительно молодеет. Во всяком случае, в Канаде

◀ Продолжение, начало на с. 1

«Мы изучили показатели заболеваемости РМЖ в зависимости от возраста пациенток, распределив их по группам с десятилетним шагом (20–29, 30–39 и 40–49 лет), причем последнюю группу разделили на две подгруппы: 40–44 года и 45–49 лет, — сообщила Джин Сили. — Примерно с 2000 года обнаружили кардинальные изменения в заболеваемости РМЖ женщин старше 20 лет: ее ежегодный прирост составил 3,06 % в год, с тех пор эта цифра только увеличивалась. У тех, кто старше 30 лет, ежегодные показатели повышались на 1,25 % с 2009 года. У женщин старше 40 лет с 1984-го по 2019-й заболеваемость возрастала на 0,26 % ежегодно; а в группе от 40 до 44 лет — на 0,19 %. Прирост заболеваемости у женщин 50–54 лет был наименьшим (0,11 %). Этот показатель, по-видимому, значительно снизился с 1999 по 2005 год, но затем повысился в 2005 и 2015 годах». Профессор Сили высказала предположение, что это произошло из-за противоречивых рекомендаций по скринингу для женщин старше 40 лет в те годы. По ее мнению, результаты исследования помогут обосновать необходимость расширения маммологического скрининга на группу женщин старше 40 лет (которым клинические рекомендации пока предлагают лишь обсудить все «за» и «против» проведения этого исследования со своими врачами), а в перспективе — и на более молодой контингент.

ОЦЕНКА РИСКА

Данные за 2020 год не вошли в исследование канадских ученых. По их мнению, включение этих данных могло привести к сглаживанию наблюдаемых тенденций показателей заболеваемости. Более того, в работе не оценивалась статистика заболеваемости протоковой карциномой *in situ*.

Пик заболеваемости РМЖ в мире приходится на возраст от 40 до 65 лет, однако 7 % всех случаев этого ЗНО диагностируются у женщин младше 35 лет

«Тем не менее в целом это хорошо продуманное исследование, предоставляющее ценную информацию о том, что РМЖ диагностируется у женщин во все более молодом возрасте. Врачам действительно важно проявлять бдительность и не совершать фатальную для пациентки с образованиями в молочной железе ошибку, предполагая, что, поскольку она еще молода, речь идет о доброкачественном процессе или уплотнении на фоне фиброзно-кистозной мастопатии, которое самостоятельно рассосется после следующей менструации. Такая позиция ведет к хорошо известному из данных литературы факту: у молодых женщин, как правило, РМЖ диагностируется на более поздних стадиях. При этом у таких пациенток заболевание протекает более агрессивно, проявляя склонность к раннему метастазированию и недостаточную чувствительность к гормональной и химиотерапии. Многие авторы

выделяют РМЖ у молодых пациенток в отдельную нозологическую единицу со своими особенностями течения и биологией», — напоминает Рут Хейзи, доктор медицинских наук, глава отделения семейной и общественной медицины и первичной медико-санитарной помощи в больнице женского колледжа Торонто (Онтарио, Канада).

Для выявления пациенток из группы высокого риска РМЖ (а это около 5 % женщин в популяции) очень важен сбор подробного семейного анамнеза со сведениями об онкологической заболеваемости близких первой, второй или даже третьей степени родства. Семейные случаи РМЖ у женщин до 35 лет требуют генетического тестирования на мутации *BRCA1/2* и *TP53*. Чтобы поддерживать высокий индекс онкологической настороженности, необходимо стратифицировать риски, используя не только те или иные варианты генетического тестирования, но и онлайн-калькуляторы. В качестве самых точных и легко доступных инструментов оценки риска развития РМЖ, используемых в Канаде и во всем мире, доктор Хейзи назвала веб-интерфейсы CanRisk (<https://canrisk.org>) и IBIS risk tool (ibis.ikonopedia.com).

Рут Хейзи также посоветовала врачам обращать внимание на менее очевидные признаки, которые могут свидетельствовать о повышенном риске РМЖ: «Женщины иногда косвенно сообщают о своих симптомах, не вполне осознавая их смысл. Даже вопрос пациентки: “Нужна ли мне маммография?” — сам по себе может указывать на проблемы».

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

А что же в России? Как ни парадоксально, РМЖ в нашей стране и молодеет, и стареет одновременно. Средний возраст заболевших этим ЗНО россиянок сейчас составляет 61 год (в 2010-м — 60,8 года). А значит, при оценке трендов можно выделить отчетливую тенденцию к выявлению РМЖ в первую очередь в более позднем возрасте, чем 10 лет назад. Если в 2011-м большинство больных попадало в возрастные группы 50–54 года, 55–59 лет и 60–64 года, то в начале 2020-х — уже в группы 60–64 года, 65–69 лет и старше. Особенно выражено увеличилось число пациенток 65–69 лет на фоне уменьшения доли больных 50–59 лет. В то же время РМЖ выявлялся у молодых (от 30 до 34 лет) и женщин среднего возраста (от 35 до 44 лет) заметно чаще, чем в 2011 году. Похоже, что нам тоже стоит задуматься о расширении возрастных границ маммографического скрининга, причем как в сторону его понижения, так и в сторону повышения.

Ирина Ковалева

Лучшее по материалам конгресса ASCO – 2024

Результаты лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) уже многие годы лидируют по представленным обновлениям на международных конференциях. И прошлогодний конгресс ESMO – 2023, и нынешний ASCO – 2024 в этом смысле не исключение по целому ряду причин, о которых и поговорим.

Федор Владимирович МОИСЕЕНКО

Д.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим отделением биотерапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи имени Н.П. Напалкова, профессор кафедры онкологии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург



ПОВЫШЕННЫЙ ИНТЕРЕС

Во-первых, рак легкого — это достаточно частый и крайне агрессивный вид солидных опухолей. Во-вторых, волею случая именно при опухолях легкого были впервые выявлены и успешно заблокированы молекулярные нарушения, получившие название активирующих мутаций. И, в-третьих, оказалось, что данный вид опухолей крайне многообразен, что предполагает необходимость использования довольно широкого спектра диагностических мероприятий для формирования тактики оптимального лечения, а также крайне многообразный арсенал методов противораковой борьбы.

Именно социальная значимость данного вида опухолей и широкий диапазон возможностей определяют продолжающийся интерес профессионального сообщества к данной нозологии. К сожалению, эти же факторы играют и против скорого решения ключевых вопросов терапии.

Так, среди представляемых на крупных конгрессах исследований сложно найти работу, которая не была бы проведена без учета интересов крупных фармацевтических компаний. Соответственно и клинические рекомендации (КР), определяющие подходы к лечению в большинстве стран, сформированы в первую очередь на основании результатов подобных исследований. Приходится признавать, что экономические интересы производителей лекарственных препаратов не всегда предполагают поиск наиболее чувствительных пациентов, как в случае с иммунотерапией, или, наоборот, учитывают необходимость выбора альтернативного лечения для менее чувствительных больных, как в случае пациентов с мутациями *EGFR*. Тем не менее подобные размышления вовсе не должны приводить к нарастанию конфронтации между участниками процесса создания и одобрения новых возможностей терапии больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), а, скорее, должны усиливать координацию работы для получения результатов.

ДОМИНИРУЮЩЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ

В свете сказанного выше становится понятным, почему расширение показаний к применению иммуно- и таргетной терапии даже в пределах рака легкого доминирует в текущем году. Наиболее изучаемой и обсуждаемой областью остается иммунотерапия при локализованном НМРЛ. И, действительно, ранние работы продемонстрировали веские основания целесообразности этого подхода. Так, вероятность достижения полного патоморфоза непрямого маркера излечения при локализованном раке легкого даже при использовании только ингибитора PD-1 ниволумаба достигала 20 %.

Важно обратить внимание на то, что неоадьювантная терапия достаточно редко применялась при НМРЛ, в первую очередь из-за ее невысокой эффективности. Так, для сравнения, вероятность рCR на фоне химиотерапии (ХТ) составляла не более 3–4 %. Очевидно, что возможность такого существенного увеличения эффективности одного из вариантов лечения привела к иницированию целой волны исследований, посвященных изучению периоперационных комбинаций иммунотерапевтических препаратов в тандеме с цитостатиками.

В этом году было продолжено постепенное представление результатов проводимых исследований: по информации CHECKMATE 816, через четыре года после проведенного лечения показано сохранение достоверных различий в безрецидивной выживаемости (БРВ), однако 13 %-е различия в доле живых пациентов пока не позволили достичь статистической достоверности.

Независимо от всех сложностей экономической и политической ситуации в мире продолжается развитие методов противоопухолевого лечения. Крайне актуальна сегодня ниша результатов, получаемых в реальной клинической практике, представляется именно тем вариантом, который наши онкологи должны активно использовать

Также в этой работе был проведен подгрупповой анализ, в котором выявлено более выраженное увеличение ОВ при применении иммунотерапии в подгруппах карбоплатина против цисплатина и пневмонэктомии против лобэктомии. В другом исследовании с использованием ниволумаба, проведенном в рамках CHECKMATE 816, была представлена оценка патологического ответа в лимфатических узлах, которые, как известно на примере рака молочной железы, несколько хуже откликаются на неоадьювантное лечение.

После четырех неоадьювантных циклов химиоиммунотерапии урN0 был достигнут у 57 % пациентов с сN2 до начала лечения. Для сравнения — аналогичный показатель для ХТ + плацебо составил 44 %. Подобная эффективность при подгрупповом анализе выживаемости выразилась в большем влиянии иммунотерапии на БРВ при мультигрупповом поражении N2 относительно одногруппового (HR 0,23 против 0,40). Тем не менее большее преимущество для мультигруппового поражения не получило подтверждения в исследовании с предоперационным дурвалумабом AEGEN. Представленный подгрупповой анализ показал отличие от плацебо в достижении рCR для мультигруппового поражения (n = 2) всего на уровне 3,8 % против ожидаемых 13,9 % для одногруппового.

ИСТОРИИ УСПЕХА

Подобные закономерности не оставляют сомнений, с одной стороны, в возможности

улучшить БРВ с помощью предоперационной иммунотерапии, но с другой — поднимают вопрос о влиянии на вероятность излечения. Сегодня для ИТ в популяции увеличение доли выживших пациентов не превышает 15–20 % через 3–4 года после окончания лечения, что, в свою очередь, очень похоже на долю долгожителей в исследованиях с паллиативным применением иммунотерапии.

Второй вывод, который представляется логичным: по-видимому, максимальное преимущество от периоперационной иммунотерапии получают пациенты с более высокой вероятностью рецидива — III стадией, а также более высоким уровнем экспрессии PD-L1 — например 50 %. С учетом того, что как минимум половина пациентов, достигших полного патоморфологического регресса на фоне иммунотерапии, были бы вылечены и без периоперационного этапа (на примере исследования CHECKMATE 816

пии, как минимум с точки зрения времени отсутствия прогрессирования заболевания. Если провести аналогию с исследованием ALINA, продемонстрировавшим сходные результаты БРВ с исследованием ADUARA, аналогичное влияние вскоре будет продемонстрировано и для ингибиторов ALK, что, однако, не снимает вопрос о возможности использования такого же подхода для более редких молекулярных нарушений.

В паллиативном формате в последние годы наблюдается некоторая стагнация развития, которая обычно следует за открытием важнейших инновационных принципов, вводящих в клиническую практику новые классы лекарственных препаратов, которыми были ингибиторы контрольных точек (ИКТ) иммунитета. Новый класс конъюгатов пока находится на этапе «прошупывания» оптимального места их применения. В качестве примера можно привести неожиданную неудачу датопотомба дерукстикана во второй линии у пациентов с плоскоклеточным раком на фоне ожидаемо позитивных результатов при аденокарциноме легкого, а также крайне перспективную эффективность другого ингибитора TROP2 сацитузумаба говитекана в комбинации с пембролизумабом у больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1.

Крайне интересными представляются попытки возвращения к стратификации пациентов на основании клинических факторов. В качестве примера можно привести, например, мутации *TP53*, наличие которых уже многие годы считается негативным фактором не только для эффективности ингибиторов тирозин-киназы *EGFR* или *ALK*, но и для блокирования многих других активирующих мутаций, например *RET* и *BRAF*.

ВЫГОДНЫЕ КОМБИНАЦИИ

Как показано в многочисленных RWD-работах, вопрос альтернативного лечения имеет большое значение для группы негативного прогноза. Таргетная терапия исторически рассматривается и пациентами, и их врачами как очень благоприятный и высокоэффективный вариант лечения. Однако прогрессирование как максимальный эффект таргетной терапии может наблюдаться у значимой доли пациентов — для различных поколений она способна колебаться в пределах от 5 до 20 %.

При этом за последние 10 лет накоплены данные о возможностях применения комбинаций таргетных и антиангиогенных или цитостатических препаратов. Данный маневр позволял увеличить в отдельных случаях только время до прогрессирования, а в некоторых — и общую продолжительность жизни. К сожалению, вопрос изучения эффективности данных интенсифицированных комбинаций у узких подгрупп, отобранных на основании сочетания нескольких молекулярных особенностей, остается за гранью возможностей онкологического сообщества без участия крупных фармацевтических компаний. Поэтому, например, для группы с мутациями *EGFR* независимо от сочетания прогностических факторов монотерапия осимертинибом оставалась оптимальным вариантом.

вероятность рCR 24 % против 2,2 %, а различия в ОВ на 4 года составляют 71 % против 58 %), выделение группы, получающей пользу, представляется приоритетной задачей.

Другим важнейшим примером возможностей успешного применения противоопухолевых препаратов и одновременно перелачивания значимой группы пациентов является адьювантная таргетная терапия. Еще в прошлом году был подтвержден успех осимертиниба у больных с мутациями *EGFR* после радикального лечения — его применение существенно увеличивало общую выживаемость (ОВ), подтверждая гипотетическую до этого момента возможность излечения от ЗНО с помощью таргетного препарата.

Представленные в этом году данные по оценке минимальной резидуальной болезни не продемонстрировали высокого значения оценки молекулярного статуса резидуального заболевания для предсказания рецидива болезни.

РАСШИРЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ

Другим примером расширения показаний для активно применяющихся в практике препаратов является использование осимертиниба в поддерживающем режиме после ХЛТ у больных с местнораспространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ. Представленные в этом году результаты исследования LAURA убедительно подтвердили значение раннего начала таргетной тера-

Именно поэтому выделение прогностических групп (в частности, с наличием метастатических очагов в головном мозге, большим объемом опухолевой массы, наличием циркулирующей опухолевой ДНК, сохраняющейся после начала терапии) и исследование именно в их рамках различий между монотерапией и комбинацией с цитостатическими препаратами представляют особое значение. Данный анализ был проведен в рамках исследования FLAURA2 и довольно ожидаемо для специалистов показал существенное преимущество перед комбинированным лечением именно в группах с негативным прогнозом.

Наличие группы с негативным прогнозом и обоснованность для этих пациентов ухода от монотерапии к комбинированным вариантам были подтверждены и в другой работе с незарегистрированным на текущий момент в РФ биспецифичным ингибитором EGFR и MET амивантамабом в комбинации с EGFR-ИТК третьего поколения лазертинибом. Данная концепция представляется началом крайне значимых изменений в подходах к таргетной терапии. Ведь в данном случае, независимо от наличия активирующей мутации, результаты лечения оказываются неудовлетворительными, а их улучшение возможно за счет относительно старого варианта с цитостатическим компонентом.

РЕДКИЕ ПОПУЛЯЦИИ

Последнее, на что хотелось бы обратить внимание в рамках представленных на конгрессе ASCO результатов, это RW-данные, которые уже многие годы занимают суще-

ственное место среди материалов конгресса. В то время как ниша перспективных клинических исследований при НМРЛ плотно занята инновационными препаратами, продвигаемыми при непосредственном участии их производителей, исследователи концентрируются на изучении особенностей редких популяций пациентов, применении различных классов препаратов, а также попытках клинически определить признаки, позволяющие повысить эффективность уже имеющихся в арсенале препаратов или, наоборот, предотвратить применение лекарственных средств у больных с невысокой ожидаемой эффективностью.

В одной из работ было показано, что использование ИКТ на раннем этапе (до 30 дней от момента постановки диагноза) приводит к существенно большему выигрышу от применения ингибиторов контрольных точек (14,5 месяцев), в то время как позднее — практически полностью его нивелирует (9 месяцев). В другом исследовании с помощью алгоритма оценки изображений, полученных при КТ, удалось выделить группу пациентов с длительным ответом на фоне иммунотерапии.

В заключение хотелось бы сказать, что независимо от экономической или политической ситуации в мире развитие методов противоопухолевого лечения продолжается. Крайне актуальна сегодня ниша результатов, получаемых в реальной клинической практике, представляется тем вариантом, который отечественные специалисты могут и должны активно использовать.

МедВедомости
портал для врачей

www.medvedomosti.media

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

урология	кардиология	педиатрия
онкология	неврология	акушерство и гинекология

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.

Доступ с любого устройства

Реклама

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

«Белые ночи – 2024»: идеи, инновации, достижения

◀ Окончание, начало на с. 1

Еще одним аргументом против инициального использования ХТ при метастатическом HER2-негативном РМЖ являются данные о возможном ухудшении результатов лечения при ее проведении перед назначением ингибитора CDK4/6. В наблюдательном исследовании Complement-1 ВБП пациенток, получавших ингибиторы CDK4/6 после проведения ХТ, была статистически значимо ниже, чем у не получавших ранее химиотерапию по поводу распространенного РМЖ. Тем не менее делать однозначные выводы из этого исследования не стоит, поскольку в силу отсутствия контрольной группы нельзя исключить, что пациенты, которым на предыдущих этапах потребовалась ХТ, имели худшие результаты из-за другой биологии заболевания, обусловившего необходимость проведения химиотерапии на первом этапе.

Но есть и другой вопрос: выигрывают ли пациентки, ранее получавшие ХТ, от назна-

чения ингибиторов CDK4/6? Данные по этой теме пока ограничены единичными субанализами с неоднозначными результатами. Но все же эти данные дают основания полагать, что на выигрыш от назначения ингибиторов CDK4/6 после ХТ можно рассчитывать, хотя наиболее оптимально применять ингибиторы CDK 4/6 уже в первой линии терапии.

Малоизученной до сих пор областью остается тактика лечения больных после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6. В связи с тем, что эти препараты вошли в нашу практику относительно недавно, доказательных исследований в этой области почти нет. Но, учитывая крайне высокую эффективность ингибиторов CDK4/6 при инициальном применении, в ряде случаев у коллег возникает искушение адаптировать тактику, отработанную при метастатическом HER2-позитивном РМЖ, которая заключается в сохранении после прогрессирования базовой терапии (в данном случае — ингибитора CDK4/6)

и смене препарата-партнера. Однако с учетом результатов исследований PALMIRA и PACE, показавших, что смена эндокринного препарата-партнера на фоне продолжения приема того же ингибитора CDK4/6 (палбоциклиба) не дает выигрыша по сравнению с использованием только эндокринотерапии следующей линии, подобный подход можно признать неэффективным.

Более обнадеживающей оказалась тактика, предусматривающая одновременную внутривенную замену ингибитора CDK4/6 и эндокринного препарата-партнера. Недавно завершившееся исследование postMONARCH показало возможность увеличения ВБП при назначении абемациклиба больным, уже получавшим ранее другой ингибитор CDK4/6 по поводу гормонопозитивного HER2-негативного диссеминированного РМЖ. В то же время магнитуда выигрыша от использования абемациклиба в этой клинической ситуации оказалась значимо меньше, чем от инициального использования

препарата из этой группы. В связи с этим в условиях дефицита ресурсов и данных спикер допустил тактику, предусматривающую замену одного ингибитора CDK4/6 на другой, но лишь при условии, что ранее все пациенты были обеспечены ингибиторами CDK4/6 в первой или хотя бы второй линии терапии.

РАСШИРЯЯ ГОРИЗОНТЫ

«Белые ночи» уверенно сохраняют статус международного форума: в этом году в нем приняли участие не только российские эксперты, но и 36 специалистов из стран ближнего и дальнего зарубежья. В последний день работы состоялась сессия для пациентов, их родственников и всех, кто неравнодушен к теме онкологии. В рамках этой сессии, в работе которой принял участие директор Эрмитажа Михаил Борисович Пиотровский, прошли школы для онкологических больных, а также состоялось награждение активистов пациентского движения.

<p>Онкология Сегодня № 3 (59) 2024</p> <p>УЧРЕДИТЕЛЬ ООО «Издательский дом «АБВ-пресс» Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович</p> <p>РЕДАКЦИЯ Главный редактор: Жуков Николай Владимирович Шеф-редактор: Камолов Б. Ш.</p>	<p>Руководитель проекта: Строковская О. А.</p> <p>Выпускающий редактор: Ковалева И. В.</p> <p>Корректор: Бурд И. Г.</p> <p>Дизайн и верстка: Крашенинникова С.С.</p> <p>Директор по рекламе: Петренко К. Ю. petrenko@abvpress.ru</p>	<p>АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15. Тел.: +7 (499) 929-96-19 e-mail: abv@abvpress.ru www.abvpress.ru</p> <p>ПЕЧАТЬ Типография ООО «Юнион Принт» Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1 Тираж 5000 экз. Заказ № 242364</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
---	--	---	---

Продолжается набор участников в клиническое исследование препарата, предназначенного для терапии меланомы.

В клиническом исследовании BCD-217-3/NEO-MIMAJOR, направленном на изучение эффективности и безопасности неоадьювантной терапии исследуемым препаратом BCD-217 (нурулимаб + пролголимаб) в сравнении с традиционной адьювантной терапией пембролизумабом, могут участвовать пациенты с диагнозом «меланома», соответствующие критериям, предусмотренным протоколом клинического исследования.



Информация

Для участия в этом клиническом исследовании рассматриваются пациенты старше 18 лет с подтвержденной резектабельной меланомой кожи III B/C/D стадией.

Клиническое исследование проводится в специализированных центрах на территории России и в Республике Беларусь.

Все клинические исследования, спонсором которых является BIOSAD, проходят в соответствии с требованиями соответствующего законодательства и международными стандартами.

Подробная информация о клиническом исследовании и список городов, в которых оно проходит, доступны на сайте.



Узнать на сайте
ct.biocad.ru



Горячая линия
8 800 511 00 37

Международный номер
+7 981 698 20 50