



Онкология Сегодня

www.abvpress.ru

www.medvedomosti.media/oncology



Оформляйте бесплатную подписку на наше издание!

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ДЕКАБРЬ 2025 № 4 (64)

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 освещает достаточно широкий спектр проблем. Но чем можно объединить его материалы, так это словом «внимание». В одной из книг по социологии мне попала фраза: «Если о проблеме не говорят, значит, ее не существует». Готовность что-то менять, прилагать усилия во многом зависит от того, насколько серьезной мы считаем ту или иную проблему, а вот наше отношение к ней (и вообще восприятие ее как проблемы) очень сильно зависит от информационного фона. К сожалению, в профессии так же — распространенные болезни и те, что попадают в поле зрения фармацевтических компаний, становясь областью активной промоции лекарств, часто занимают гораздо больше места в кругу наших интересов. Касается это и методов лечения — привычный метод, требующий рутинных действий, скорее всего будет в центре внимания. А вот метод с такой же (или даже большей) магнитудой воздействия, но непривычный или неудобный для рутинного применения, останется в тени. Именно поэтому мы стараемся доносить информацию, которая требует гораздо больше внимания коллег, чем получает. Неслучайно в данном номере вы найдете материал о лечении рака мочевого пузыря и «перспективах» данного заболевания в ближайшие десятилетия, а также исследование о вкладе адекватной физической нагрузки в результаты лечения онкологических пациентов.

В номере обсуждаются и вопросы сопроводительной терапии, а также фертильность онкологических больных. Ну, и как классический пример перераспределения внимания по мере появления новых лечебных опций — гепатоцеллюлярная карцинома, практически полностью отсутствовавшая в поле зрения химиотерапевтов до появления эффективных методов лечения, но занимающая в нем все больше места по мере расширения арсенала борьбы с ней.

ЗАДАЧА НА ПЕРСПЕКТИВУ

ASCO — 2025: тихая эпидемия, или Как мы будем бороться против рака мочевого пузыря в ближайшие десятилетия

Когда речь заходит об онкологии, в медийном пространстве вспоминают обычно о раке легких, молочной железы или меланоме. Но есть злокачественное новообразование (ЗНО), о котором говорят меньше, хотя оно ежегодно уносит десятки тысяч жизней. Речь идет о раке мочевого пузыря (РМП), заболеваемость которым объявлена экспертами ASCO тихой эпидемией ближайших двадцати лет.

Уже сегодня РМП считается одной из наиболее распространенных злокачественных онкоурологических патологий, занимающей седьмое место по частоте встречаемости среди ЗНО у мужчин и семнадцатое — у женщин. По прогнозам, к 2040 году число новых случаев РМП и уровень смертности от него увеличатся на 72,8 % и 86,6 % (до 991 тысячи и 397 тысяч случаев в год) соответственно. Подсчитано, что для снижения заболеваемости РМП и смертности от этого ЗНО необходимо ежегодное сокращение показателей на 3 % и 4 % соответственно. Несмотря на достигнутый прогресс, лечение РМП остается сложной задачей, требующей преодоления резистентности к химиотерапии (ХТ), улучшения результатов терапии пациентов с метастатическим РМП и минимизации калечащих хирургических вмешательств,

которые могут значительно ухудшить качество жизни пациентов. Данные проблемы были в центре внимания участников 61-го ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO — 2025), прошедшего с 30 мая по 3 июня 2025 года в Чикаго.

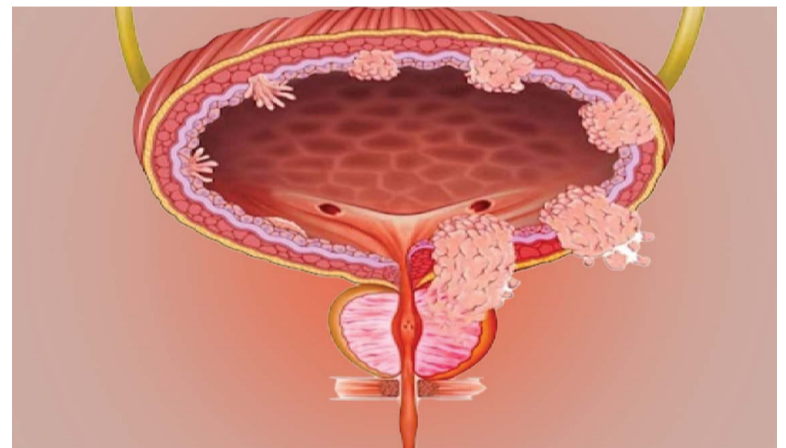
РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ

Лечение мышечно-инвазивного РМП (МИРМП), образно говоря, напоминает стрельбу из пушки по воробьям. Агрессивная ХТ, тяжелые операции, а затем мучительное ожидание: вернется ли болезнь? Поэтому в исследовании NIAGARA была предпринята попытка оценить, как повлияет на ситуацию добавление периоперационной терапии дурвалумабом в сочетании с ХТ и иммунотерапией (ХИТ) по сравнению со стандартной ХТ при МИРМП. На конгрессе ASCO — 2025 пред-

ставили результаты этой работы. Ее основными конечными точками стали бессобытийная выживаемость (БСВ) и патоморфологический полный ответ (pCR), причем оба показателя были значительно выше в группе, получавшей ХИТ. Известно, что достижение pCR напрямую связано с улучшением долгосрочных

результатов у пациентов с МИРМП. В исследовании NIAGARA полный патоморфологический ответ был зафиксирован у 37,3 % пациентов в группе ХИТ и у 27,5 % — в группе ХТ (p = 0,0005). Возможно, разница около 10 % не столь велика, но за ней стоят судьбы пациентов,

Продолжение на с. 2 ▶



НОВОСТИ

Вдох глубокий, руки шире: место АФН в терапии онкологических больных

В конце ноября 2025 года в *Journal of Clinical Oncology* вышла публикация американских авторов о роли адекватной физической активности (АФН) в улучшении результатов лечения и повышении качества жизни онкологических пациентов. Поскольку эта роль не очевидна для большинства онкологов, они не назначают АФН своим больным, хотя делать это необходимо.

Клинические исследования, проводившиеся на протяжении последних десятилетий, свидетельствуют о том, что дозированная физическая активность уменьшает нежелательные явления, сопутствующие лечению онкологических пациен-

тов, и повышает качество их жизни как во время терапии, так и после ее окончания. Исходя из этих данных, эксперты Американского общества клинической онкологии (ASCO) включили АФН (наряду с советами по питанию и контролем

за массой тела) в свои клинические рекомендации еще в 2022 году.

О пользе физической активности говорят и результаты мультицентрового (при участии 889 пациентов из 55 центров Канады

и Австралии) рандомизированного исследования III фазы CHALLENGE, опубликованные в текущем году. Было показано, что регулярные занятия лечебной физкультурой, начатые после установления диагноза рака толстой кишки II–III стадии, улучшают безрецидивную и общую выживаемость (BRV и OV) пациентов.

Участников исследования без признаков заболевания после завершения адьювантной химиотерапии случайным образом разделили на две группы: трехлетней контролируемой аэробной нагрузки или обычного наблюдения и лечения. За время наблюдения, составившее

Окончание на с. 13 ▶

ASCO — 2025: тихая эпидемия, или Как мы будем побеждать рак мочевого пузыря в 2045 году

Продолжение, начало на с. 1

Александр Константинович Носов

Д.м.н., профессор кафедры урологии Санкт-Петербургского государственного университета, старший научный сотрудник, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург



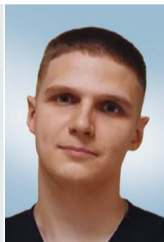
Мария Владимировна Беркут

К.м.н., онколог и уролог отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург



Павел Михайлович Горлин

Врач-стажер отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург



у которых после ХИТ в удаленном мочевом пузыре не находили ни одной злокачественной клетки и которые вместо прогнозируемого рецидива через два года живут без РМП уже пятый год.

В подгруппе пациентов с pCR медиана времени до рецидива не достигнута ни в одной из групп, тогда как у пациентов без pCR медиана времени до прогрессирования составила 34,7 месяца в группе ХИТ и 22,8 месяца — в группе ХТ (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,631–0,948). Медиана общей выживаемости (ОВ) пока не достигнута ни в одной из подгрупп (рис. 2). Поскольку исследование еще продолжается и медиана времени наблюдения невелика, окончательные выводы о влиянии периперационного дурвалумаба на ОВ делать пока рано (рис. 1). Интересно сравнение этих данных с рандомизированным исследованием VESPER, в котором частота pCR составила 36% при использовании GC и 42% — при ddMVA, а в исследовании NIAGARA в группе ХИТ этот показатель достиг 37%. Возникает вопрос: насколько важна иммунотерапия на предоперационном этапе? Возможно, ее стоит использовать только у пациентов без pCR? Обсуждение этого вопроса продолжится на ASCO — 2026, а пока он остается открытым.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Когда речь заходит о HER2-позитивных опухолях, многие сразу вспоминают рак молочной железы. Однако тот же рецептор есть и в мочевом пузыре, что делает РМП особенно агрессивным. Долгие годы такие пациенты не получали специального лечения — стандартная ХТ работала плохо, а попытки использовать трастузумаб проваливались. Казалось, HER2-позитивный РМП — тупиковая ветвь противоопухолевой терапии. Однако на ASCO GU — 2025 были представлены данные, которые могут изменить подход к лечению таких пациентов. Речь идет о комбинации двух препаратов: диситамаба ведотина (таргетного препарата нового поколения) и торипалимаба.

Как работает эта схема? Диситамаб ведотин доставляет химиопрепарат в злокачественные клетки с рецептором HER2 на поверхно-

сти, а торипалимаб способствует активации Т-лимфоцитов, целенаправленно воздействующих на оставшиеся клетки опухоли. Подобная двойная атака оказалась куда эффективнее, чем все предыдущие подходы к терапии РМП: у 63,6% пациентов после такого лечения достигался полный патоморфологический ответ. Для сравнения: стандартная ХТ дает подобный результат лишь в 30–40% случаев. Особенно хорошо отвечали пациенты с ранними стадиями РМП, у которых полное исчезновение опухоли наблюдалось в 85,7% случаев. Хотя исследование еще продолжается и окончательные выводы делать рано, уже сейчас ясно: у 92,5% пациентов, прооперированных по поводу РМП, через год после лечения не обнаруживается признаков болезни. Это серьезный прорыв, учитывая, что HER2-позитивные опухоли традиционно считаются наиболее сложными в лечении.

Конечно, у авторов работы все еще остаются вопросы. Выборка исследования пока небольшая — всего 47 пациентов. Неизвестно, как будет вести себя болезнь через 3–5 лет. Но уже сейчас понятно, что обнаружено слабое место HER2/нео-позитивного РМП, и это можно считать удачей.

УДАЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ

Когда в 2023 году на ESMO впервые заговорили о комбинации энфортумаба ведотина (EV) и пембролизумаба (P) при метастатическом РМП, многие онкологи отнеслись к этой информации с осторожным оптимизмом. Сейчас, спустя почти два с половиной года наблюдений, можно утверждать, что это не очередной экспериментальный режим, а новый стандарт лечения. Последние данные исследования EV-302 обнадеживают:

- 12% пациентов продолжают получать терапию спустя 29 месяцев — весома для этого заболевания цифра;
- каждый третий больной достигает полного ответа;
- среди пациентов с полным ответом 95,4% остаются живы через два года.

Особенно радует, что комбинация сохраняет эффективность при разных локализациях:

- 28,6% полных ответов получены при опухолях верхних мочевых путей;
- 31% — при поражении нижних отделов;
- 50% (!) — у пациентов с метастазами в лимфоузлах.

Дополнительно проведен эксплораторный анализ данных пациентов, ответивших на терапию EV + P. Как известно, достижение полного клинического ответа часто критикуется как суррогат общей выживаемости, которому придается слишком большое значение. Анализ EV-302 показывает, что комбинированная терапия EV + P удваивает частоту достижения клинического полного ответа (сCR), повышая ее с 14,5% до 30,4%. Более того, наличие полного ответа коррелирует со значительным увеличением ОВ (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,17–0,80), а на двухлетней отметке живы 95,4% таких пациентов.

Также анализировалось влияние снижения дозы препаратов на исходы. Скорректированный регрессионный анализ показал статистически значимое улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания и ОВ пациентов, получавших

уменьшенную дозу EV. В частности, снижение дозы ассоциировалось с уменьшением риска прогрессирования (HR 0,48; p = 0,019) и смерти (HR 0,53; p = 0,038). Интересно отметить, что результаты оказались даже лучше по сравнению с таковыми при использовании полной дозы.

Таким образом, комбинация EV + P продолжает закрепляться как новый стандарт первой линии терапии у этого контингента пациентов. В реальной практике начали появляться работы по оценке токсичности терапии и ее влияния на выживаемость пациентов. Так, исследование КП продемонстрировало частоту кожных реакций любой степени у 60%, нейропатии — у 47%, офтальмологических нарушений — у 28%, гипергликемии — у 14%, пневмонита — у 2% участников. Лечение было прекращено из-за токсичности примерно у 20% пациентов с нейропатией и у меньшего числа — при кожных или офтальмологических реакциях. Гипергликемия и пневмонит не приводили к отмене терапии. У пациентов, наблюдавшихся ≥3 месяцев, наличие кожных реакций было связано со статистически значимым улучшением ОВ (HR около 0,40), что говорит о необходимости мониторинга и коррекции дозы препаратов, особенно у пожилых и ослабленных больных.

го варианта терапии первой линии для таких пациентов.

С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ИИ

Мы не смогли пройти мимо анализа искусственным интеллектом (ИИ) основных исследований, представленных на ASCO — 2025. Киберсистема по-своему оценивает основные направления лечения МИРМП.

Прогресс в терапии данного ЗНО

- ХИТ с дурвалумабом: исследование NIAGARA показывает значительное улучшение бессобытийной выживаемости (BCV) и патоморфологического полного ответа (pCR) при использовании дурвалумаба в сочетании с химиотерапией. Это свидетельствует о том, что иммунотерапия может значительно улучшить результаты лечения МИРМП.
- Таргетная терапия HER2-позитивного РМП: комбинация диситамаба ведотина и торипалимаба демонстрирует высокий уровень полного патоморфологического ответа (63,6%) у пациентов с HER2-позитивным РМП, что открывает новые перспективы для лечения больных с этим агрессивным ЗНО.
- Комбинация энфортумаба ведотина и пембролизумаба: исследование EV-302 подтверждает, что комбинация EV + P является новым стандартом первой линии терапии метастатического РМП, демонстрирующим высокую частоту полных ответов и значительное увеличение общей выживаемости.

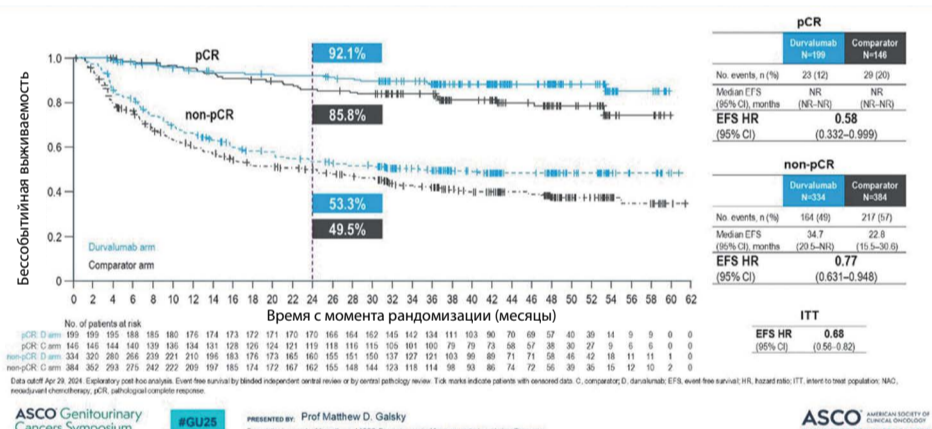


Рисунок 1. Бессобытийная выживаемость в зависимости от достигнутого патоморфоза в исследовании NIAGARA (ASCO — 2025)

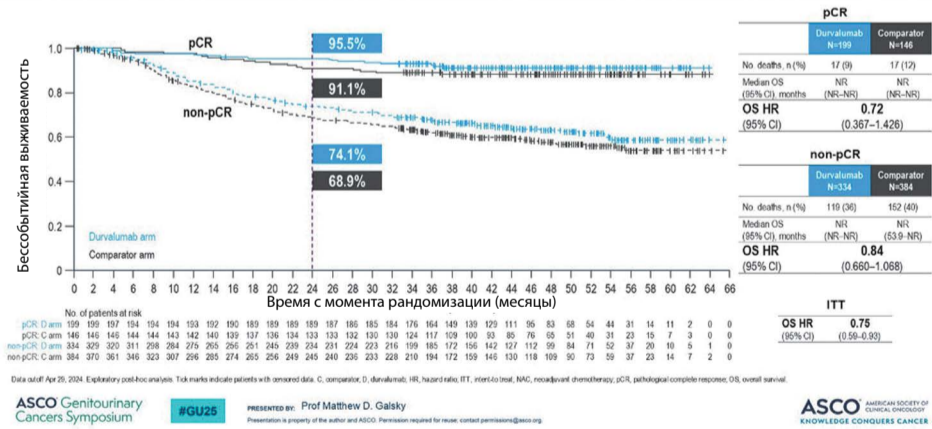


Рисунок 2. Общая выживаемость в зависимости от достигнутого патоморфоза в исследовании NIAGARA (ASCO — 2025)

Также актуален вопрос о дальнейшем лечении после прогрессирования на этой комбинации: изучена эффективность цитотоксической терапии у 62 пациентов после прогрессирования на комбинации EV + P в реальной практике. В целом около половины из них отвечали на лечение (~50%), причем полные ответы были редки — менее 6%. Не выявлено существенных различий между режимами цисплатина и карбоплатина по ответам или выживаемости; медиана ВБП составила около 4,6 мес. В целом результаты подтверждают роль EV + P как перспективно-

Важность патоморфологического полного ответа (pCR)

- Достижение pCR напрямую связано с улучшением долгосрочных результатов у пациентов с МИРМП. Анализ исследования NIAGARA показывает, что у больных с pCR медиана времени до рецидива не достигнута.
- В исследовании EV-302 наличие полного ответа коррелирует со значительным увеличением ОВ: на двухлетней отметке живы 95,4% таких пациентов.

Окончание на с. 16 ▶

Результаты исследования TRUST: почему не хочется кричать «ура»?

Первое рандомизированное исследование доказало преимущество инициальной циторедукции (по сравнению с интервальной) при раке яичников. Но почему же не хочется кричать «ура»?

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, Москва



НЕ РАНО И НЕ ПОЗДНО

Рак яичников (РЯ) до настоящего времени остается одним из основных «убийц» женского населения, что в значительной части связано с его бессимптомным течением и выраженной распространенностью опухолевого процесса на момент первоначального диагноза у многих пациенток. И именно в отношении этой категории больных (III–IV стадии) на протяжении длительного времени существовала терапевтическая дилемма, касающаяся оптимального времени выполнения хирургического вмешательства.

Всеми признавалось, что целью операции является полная или хотя бы оптимальная циторедукция, но существовало два возможных подхода к ее достижению: проведение циторедуктивной операции up-front до начала химиотерапии (ХТ) или в ее процессе, после нескольких курсов «неoadъювантной» ХТ (интервальная циторедукция). Изначально казалось, что эти подходы могут существовать параллельно и подстраиваться под клиническую ситуацию: инициальная циторедукция для тех, кто заведомо может быть оперирован без проблем и рисков тяжелых последствий (стома, множественные резекции и анастомозы и т.д.), для остальных же — интервальная циторедукция, то есть проведение операции в гораздо лучших условиях, обусловленных сокращением объема опухолевого поражения за счет предоперационной ХТ.

Однако нарастающий объем непрямых доказательств (полученных в рамках ретроспективного анализа данных), свидетельствующих о том, что при проведении инициальной циторедукции в экспертных клиниках с высокой хирургической активностью удается добиться значимо лучших результатов (разница в медиане выживаемости достигала нескольких лет), привел к формированию групп экспертов-энтузиастов такого подхода, весьма убедительно отстаивающих преимущество инициальной циторедукции.

Рандомизированные исследования, не показавшие преимуществ инициальной циторедукции, подвергались справедливой критике за дефекты дизайна (в число их участников включались клиники с малым хирургическим опытом, не было четких критериев оценки реального объема циторедукции и т.д.) и крайне плохие отдаленные результаты в обеих сравниваемых группах (как в группе инициальной, так и в группе интервальной циторедукции). Сомнения же в возможности влияния селекции пациентов в нерандомизированных исследованиях, показавших выигрыш инициальной циторедукции, гасились гигантской разницей в выживаемости и весьма логичными аргументами о связи между

результатами и экспертным хирургическим уровнем клиник.

В итоге, хотя в клинических рекомендациях (отечественных и зарубежных) сохранялись оба подхода (и инициальная, и интервальная циторедукция), практически общепринятым стало считаться, что инициальная циторедукция должна выполняться фактически на грани физической переносимости операции, несмотря ни на какие «потери» пациентки, а место для интервальной циторедукции отводилось лишь в ситуации, когда инициальная в оптимальном объеме оценивалась как несовместимая с жизнью.

И вот на конгрессе ASCO — 2025 наконец были озвучены результаты работы, впервые доказавшей преимущество инициальной циторедукции и при этом лишенной ключевых недостатков, за которые критиковались предыдущие рандомизированные исследования.

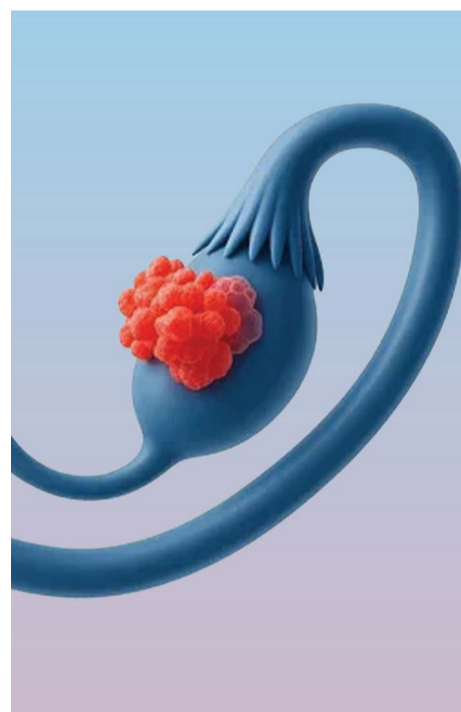
ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ

Исследование TRUST ставило целью определить оптимальное время проведения циторедуктивной хирургии у пациенток с резектабельным распространенным РЯ, находящихся в состоянии, потенциально позволяющем перенести хирургическое вмешательство подобного объема. Крайне важным было то обстоятельство, что по условиям исследования пациенткам предстояло получить лечение в центрах, рутинно использующих надлежащий контроль за качеством проведенного хирургического вмешательства. Критерии оценки его качества основывались на руководстве European Training Centre in Gynaecological Oncology certification («Сертификация Европейского учебного центра по гинекологической онкологии») и включали оценку процесса и результатов циторедуктивной хирургии в операционной, а также оценку качества подготовки хирургического персонала и инфраструктуры клиники. Кроме того, все участвующие центры имели высокую частоту выполнения полных инициальных циторедукций (как минимум 50 % полных циторедукций при FIGO IIIB–IVB) и высокую хирургическую активность при РЯ (как минимум 36 циторедуктивных операций в год).

В рамках исследования 688 пациенток были рандомизированы на получение инициальной циторедукции с последующим проведением шести циклов стандартной внутривенной ХТ или на инициальное проведение трех циклов ХТ с последующим выполнением интервальной циторедукции и еще трех циклов послеоперационной ХТ. Большинство пациенток, включенных в исследование, имели стадию заболевания IIIC по FIGO. Следует отметить высокую мотивированность хирургов на выполнение полной циторедукции в обеих группах. Медиана времени хирургического вмешательства составила 5,5 часа в группе первичной циторедукции и 4,5 часа — в группе интервальной циторедукции. Об этом же свидетельствует и высокая частота выполнения полных циторедукций, составившая 70 % при инициальной операции и 85 % в группе, подвергнутой циторедуктивной хирургии после трех циклов ХТ.

На момент анализа в группе инициальной циторедукции произошло 219 (64 %) неблагоприятных событий (прогрессия заболевания или смерть) для выживаемости без прогрессирования (ВБП), в то время как в группе интервальной циторедукции неблагоприятные события были отмечены у 253 (74 %) пациенток. Медиана ВБП в группе инициальной циторедукции составила 22,1 мес по сравнению с 19,7 мес в группе интервальной циторедукции (ОР 0,80; $p = 0,018$).

Таким образом, впервые в рамках рандомизированного исследования было доказано статистически значимое преимущество первичной циторедукции над интервальной. Дополнительно было показано, что спустя 5 лет после рандомизации в 2 раза больше больных, получивших инициальную хирургию, оставались без признаков возврата



Рак яичников — одна из главных причин смерти женщин от гинекологических злокачественных опухолей. Это связано с его бессимптомным течением и выраженной распространенностью опухолевого процесса на момент диагностики у многих пациенток. Относительно этих больных (III–IV стадии) довольно долго существовала дилемма, касающаяся выбора оптимального срока операции

заболевания — 23 % против 11 % в группе интервальной циторедукции. В числовом выражении общая выживаемость (ОВ) также была выше в группе, получившей инициальную хирургию: медиана ОВ составила 54,3 мес против 48,3 мес в группе интервальной циторедукции, однако эти различия не достигли статистической значимости (ОР 0,89; $p = 0,24$).

Примечательно, что в обеих группах пациентки, у которых удалось добиться полной циторедукции, имели лучшую выживаемость, но с сохранением тенденции к лучшим результатам в группе инициальной операции: медиана ВБП равнялась 27,9 против 21,8 мес в группе интервальной циторедукции (ОР 0,69; $p = 0,0009$), медиана ОВ — 67,0 против 55,0 мес соответственно (ОР 0,80; $p = 0,0521$). Дополнительный субанализ показал, что выигрыш от первичной циторедукции наблюдался лишь в группе пациенток с III стадией РЯ — медиана ВБП составила 26,3 мес против 21,4 мес в группе интервальной хирургии (ОР 0,73; $p = 0,005$), медиана ОВ — 63,7 vs 53,2 мес соответственно (ОР 0,84; $p = 0,14$). При IV стадии заболевания время проведения хирургического вмешательства не влияло ни на ВБП (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,74–1,38), ни на ОВ (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,71–1,33).

Хотя инициальная хирургия ожидаемо имела свою «цену» — частота осложнений при выполнении операции up-front составила 18 % против 12 % в группе интервальной циторедукции, 30-дневная постоперационная летальность составила менее 1 % в обеих группах. Сопоставимым в обеих группах оказалось и качество жизни пациенток, но при этом, как отмечалось во время обсуждения доклада, частота наложения кишечных стом была в 2 раза выше в группе инициальной хирургии.

СМЕШАННЫЕ ЧУВСТВА

Итак, наконец — окончательная победа инициальной хирургии? Формально — да: показано статистически значимое преимущество, хотя только в отношении ВБП. Плюс — гораздо больше больных в длительной полной неподдерживаемой ремиссии. Плюс — вроде бы не такая высокая «цена» для пациенток: малая частота фатальных осложнений, одинаковое качество жизни (хотя для значимо большего числа больных с инициальной циторедукцией — жизни со стомой). Ура? Увы, почему-то исследование все же вызывает смешанные чувства... Очевидно, что пусть и статистически значимый, но равный 2,4 мес выигрыш в ВБП, мягко говоря, несколько ниже ожиданий. И выигрыш этот был получен в клиниках, реально способных обеспечить адекватную хирургию без тяжелых последствий.

А вот достаточен ли он для того, чтобы по-прежнему принуждать к попытке инициальной хирургии даже на грани фолы для большинства больных с III–IV стадией болезни в обычных региональных клиниках? Не уверен. Особенно если наложить на это исследование (точнее, на его результаты) шкалу оценки клинической пользы RUSSCO. Да, она разработана для лекарственного лечения, но, по здравой логике, это шкала оценки магнитуды выигрыша от метода лечения — без разницы, хирургического, лучевого или лекарственного.

Список литературы находится в редакции

Статья опубликована с разрешения редакции сайта Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) RosOncoWeb, где вышла в рубрике «Новости онкологии» 18 июня 2025 г.: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2025/06/18/>

Проблема онкофертильности на современном этапе

Большинство методов противоопухолевого лечения потенциально гонадотоксичны и нередко приводят женщин репродуктивного возраста к преждевременной потере фертильности. Об этой проблеме наш корреспондент побеседовал с доктором медицинских наук Анастасией Анатольевной Пароконной, ведущим научным сотрудником, онкологом отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).



АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА ПАРОКОННАЯ

— Онкофертильность как отдельное направление в медицине появилось в 1996 году. Так что в 2026-м ему исполняется 30 лет. Речь идет о развитии междисциплинарного сотрудничества онкологов и специалистов репродуктивной медицины ради сохранения репродуктивной функции у онкологических пациентов. Необходимость создания такого направления связана с быстрым увеличением числа молодых женщин с эффективно проведенным лечением онкологического заболевания и благоприятным прогнозом, не успевших реализовать детородную функцию. Риск бесплодия, связанный с гонадотоксичностью противоопухолевого лечения, может вызвать тяжелый психологический стресс и даже способствовать отказу пациентки от предлагаемых вариантов терапии.

В связи с актуальностью проблемы сохранения репродуктивного потенциала различные общества и экспертные комитеты, такие как Европейское общество медицинской онкологии (ESMO), Европейское общество репродуктивной медицины (ESHRE), Американское общество клинической онкологии (ASCO) и другие, включают рекомендации по сохранению фертильности в свои руководства.

— А что в России?

— Мы сейчас находимся на переломном этапе. Формально национальных клинических рекомендаций (КР) с четким алгоритмом действий для каждого случая, когда возникает проблема онкофертильности, пока нет. Но реальная жизнь опережает создание документов. К нам, онкологам, приходят молодые женщины, которые спрашивают первым делом не только о выживаемости, но и о жизни после болезни, о том, смогут ли они иметь детей. Их желание стать мамами в будущем мы обязаны учитывать, планируя терапию. Пациентки сегодня информированы, они спрашивают про конкретные риски химио- и лучевой терапии (ХТ и ЛТ), хотят знать о возможностях криоконсервации. Это правильные, своевременные вопросы.

— А врачи готовы отвечать на них?

— Все больше коллег включают эту тему в диалог с пациенткой. Однако проблема в том, что, если онколог сам не владеет этой информацией или не считает ее приоритет-

ной, он не сможет правильно сориентировать больную. Женщина, не найдя понимания, остается один на один со своим страхом не только перед раком, но и перед бездетным будущим. В такой ситуации решение об отказе от лечения, каким бы иррациональным оно ни казалось, становится для нее единственным выходом.

Основная мысль, которую я хочу донести до коллег, основываясь на 30-летнем мировом и более чем 18-летнем собственном опыте, — это необходимость самому онкологу инициировать беседу о возможности будущего материнства. Для этого он должен иметь представление о том, какое воздействие методы лечения онкологического за-

друга, приводя к ускоренному угасанию функции яичников.

— Различные химиопрепараты повреждают гонады в разной степени?

— Уже определен приблизительный расчетный риск потери фертильности, связанный с разными цитостатиками.

- Низкий риск (менее 20 %) связан с использованием винкристина, метотрексата, блеомицина, меркаптопурина, фторурацила, винбластина, тамоксифена.
- Средний риск (20–80 %) ассоциируется с лечением карбоплатином, цисплатином, доксорубицином.
- Высокий риск (свыше 80 %) обусловлен применением циклофосфида, ифосфа-

Частота наступления беременности после размораживания яйцеклеток или эмбрионов зависит от их числа и возраста пациентки, варьируя от более чем 40 % у женщин моложе 35 лет до менее чем 20 % у тех, кто старше сорока



болевания в целом оказывают на функцию яичников и фертильность. Все зависит от конкретных препаратов, доз облучения, возраста женщины и ее изначального запаса яйцеклеток. Эффект может быть от незначительного до полного прекращения работы яичников.

Химиопрепараты повреждают быстро делящиеся клетки, в том числе клетки растущих фолликулов в яичниках, вызывая окислительный стресс и разрывы в ДНК, что приводит к их гибели. Из-за этого нарушается гормональная поддержка яичника и организм начинает слишком быстро расходовать свой основной запас спящих яйцеклеток (примордиальные фолликулы), истощая его. Кроме того, лечение повреждает кровеносные сосуды и ведет к развитию фиброза в яичниках, ухудшая их кровоснабжение и создавая неблагоприятную среду для выживания оставшихся яйцеклеток. Эти процессы усиливают друг

друга, бусульфана, мелфалана, прокарбазина, хлорамбуцила, хлорметина.

- Не оценен риск для таксанов, моноклональных антител (трастузумаба, бевацизумаба, цетуксимаба), ингибиторов тирозинкиназы (эрлотиниб, иматиниб).

— Зависит ли вероятность потери фертильности от возраста пациентки?

— Шансы на восстановление естественного менструального цикла после курса ХТ существенно выше у женщин младше 40 лет. С возрастом устойчивость яичников к лечению снижается. Например, при использовании препаратов группы алкилирующих агентов нарушения функции яичников встречаются примерно у 40 % пациенток младше 40 лет и у 80 % — старше сорока. Кроме того, у женщин постарше эти изменения могут наступить раньше — в среднем в течение 2–4 месяцев после начала лечения, в то время как

у более молодых пациенток процесс часто занимает от полугода до года и более.

Особенно существенно воздействует на фертильность гормонотерапия. Современные данные раскрывают комплексное влияние тамоксифена на репродуктивную функцию. Несмотря на доказанную связь с более низкой частотой восстановления менструаций и удлинением периода аменореи после ХТ, тамоксифен демонстрирует протективный эффект в отношении овариального резерва. Это подтверждается стабильно более высокими показателями антимюллера гормона (АМГ) и количества антральных фолликулов по сравнению с группой, не получавшей препарат.

Таким образом, наблюдаемое снижение частоты наступления беременностей у пациенток, получавших тамоксифен, вероятнее всего, является следствием ятрогенного ограничения репродуктивного периода из-за длительности приема и запрета на беременность во время гормонотерапии, а не следствием ухудшения функции яичников как такового. Ведь назначается гормонотерапия на пять, а в некоторых случаях и на семь лет.

Влияние ингибиторов ароматазы на будущую фертильность изучено недостаточно, как и отдаленные последствия терапии данными препаратами для восстановления фертильности после завершения лечения.

— А как насчет лучевой терапии?

— Ионизирующее излучение вызывает повреждение ДНК фолликулов, что может привести к снижению овариального резерва. Естественное уменьшение количества фолликулов может ускоряться под воздействием ионизирующего излучения, что ведет к сокращению выработки гормонов. Снижение уровня эстрогенов приводит к дисфункции яичников и преждевременной менопаузе. Примордиальные фолликулы более устойчивы к излучению по сравнению с растущими фолликулами. Степень воздействия ионизирующего излучения на яичники зависит от возраста пациентки и подводимой дозы.

Доза 15 Гр вызывает полное угасание функции яичников, а доза 2 Гр способна разрушить 50 % яйцеклеток. Это означает, что даже относительно низкие дозы могут оказать значительное воздействие, особенно у молодых женщин, чьи яичники более чувствительны к облучению.

С течением лет чувствительность яичников к радиации значительно повышается. У женщин старше сорока необратимое повреждение функции яичников и бесплодие могут наступить даже при значительно меньших дозах, чем у молодых пациенток, из-за исходно сниженного овариального резерва.

Исследования показали, что мутации в генах *BRCA1*, связанные с повышенным риском развития рака молочной железы (РМЖ) и ряда других злокачественных новообразований (ЗНО), ассоциируются со снижением овариального резерва. Соответственно, ХТ повышает риск преждевременного угасания функции яичников у таких пациенток по сравнению с женщинами без мутаций. Также выяснилось, что менопауза у женщин с мутацией гена *BRCA1* наступает раньше. Кроме того, у них отмечается тенденция к более низким уровням АМГ, уменьшению плотности фолликулов и повышению частоты двунитевых разрывов ДНК, что играет критическую роль в старении яичников.

— **Женщину, для которой важно сохранить фертильность, перед началом противоопухолевого лечения нужно направить на консультацию к гинекологу?**

— Не к гинекологу, а к специалисту по репродуктивной медицине. К сожалению, несмотря на опубликованные еще в 2006 году рекомендации ASCO о консультировании по поводу сохранения фертильности, врачи все еще направляют к репродуктологу не более 50 % молодых пациенток.

Задача репродуктолога — совместно с онкологом оценить риски бесплодия, шансы на зачатие в будущем и безопасные способы сохранения фертильности при активном желании пациентки и благоприятном прогнозе заболевания. Врачам бывает сложно понять, насколько важно сохранение фертильности для их пациенток, если они сами не спросят об этом у больной, поскольку многие женщины не поднимают эту тему. Кто-то подавлен и сосредоточен исключительно на диагнозе ЗНО. Другие могут не знать о потенциальных рисках потери фертильности. Многие обеспокоены тем, что использование методов сохранения фертильности задержит начало их лечения и ухудшит прогноз болезни.

К причинам, из-за которых онкологи не направляют пациенток репродуктологам, можно отнести:

- недостаточное информационное взаимодействие между репродуктологом и онкологом;
- высокая стоимость и отсутствие покрытия полисом ОМС процедур, связанных с репродукцией;
- опасения самого врача по поводу отсрочки начала лечения;
- страх пациентки перед негативным влиянием гормональной стимуляции супероуляции;
- культурные различия и религиозные соображения.

Необходимо как можно более раннее (в идеале до начала лечения) информирование пациентки о возможной потере фертильности. Обсуждение может в конечном итоге уменьшить стресс и улучшить качество жизни больной. Повторное обсуждение вопросов репродукции или направление к репродуктологу могут потребоваться после завершения терапии, когда пациентка поинтересуется, возможна ли беременность. Все беседы на эту тему следует задокументировать в медицинской карте. К сожалению, такие больные не могут использовать методы сохранения фертильности в рамках ОМС, о чем их необходимо предупредить.

— **Какие методы сохранения фертильности сейчас применяются?**

— Уже создано множество вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для сохранения генетического материала. Среди них криоконсервация ооцитов, эмбрионов, ткани яичников. В последующем гаметы и эмбрионы могут использоваться для отсроченного деторождения путем переноса полученных эмбрионов самой пациентке или суррогатной маме. Рассматривается также возможность использования метода созревания ооцитов *in vitro* (метод IVM). Дополнительным способом сохранения репродуктивной функции является фармакопротекция агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Однако эффективность метода составляет не более 50 %, о чем необходимо уведомить пациентку. Применяются и хирургические методики транспозиции яичников, а также экранирование, то есть защита гамет перед радиотерапией.

Криоконсервация эмбрионов и ооцитов — стандартные методы сохранения фертильности у женщин с онкологическим диагнозом. Доступны два метода криоконсервации: медленное замораживание и витрификация. Процедура медленного замораживания была разработана раньше. При этом яйцеклетки постепенно замораживают с низкой концентрацией криопротекторных веществ. Это минимизирует структурные повреждения и образование внутриклеточного льда.

При витрификации используют более высокие концентрации криопротекторов и сверхбыстрое охлаждение. Ожидается, что при витрификации выживаемость яйцеклеток и частота оплодотворения будут выше, поскольку отсутствуют структурные повреждения, вызванные образованием кристаллов льда. Увы, сегодня недостаточно долгосрочных данных о результатах замораживания и размораживания ооцитов. Яйцеклетки чрезвычайно чувствительны к температурному и осмотическому шоку при оттаивании, что ограничивает столь же широкое применение этого метода, как и криоконсервации эмбрионов. Сообщений об успешной беременности после размораживания яйцеклеток немного. Большинство доступных данных о беременностях, связанных с размораживанием эмбрионов или яйцеклеток, получены от женщин без онкологического диагноза.

Частота наступления беременности после размораживания эмбрионов зависит от возраста и колеблется от более чем 40 % у женщин моложе 35 до менее чем 20 % у женщин старше 40 лет. Сильно влияет на результаты число сохраненных яйцеклеток или эмбрионов. У онкологических больных может быть более слабая реакция на стимуляцию яичников с получением меньшего количества ооцитов по сравнению с женщинами того же возраста без ЗНО, участвовавшими в программе ЭКО.

С возрастом устойчивость женских яичников к химиотерапии снижается. Например, при использовании препаратов из группы алкилирующих агентов нарушения функции яичников встречаются у 40 % пациенток младше 40 лет и у 80% — старше сорока. У последних эти изменения наступают в течение двух-четырёх месяцев после начала лечения, а не через полгода-год и дольше, как у более молодых пациенток

— **Чем больше получено яйцеклеток, тем выше вероятность беременности?**

— Это так, и поэтому сегодня активно развиваются в научных исследованиях и усовершенствуются на практике методы так называемой стимуляции супероуляции при онкологическом диагнозе. Получение ооцитов для криоконсервации возможно как в естественном цикле, когда забору подлежит одна созревшая яйцеклетка, так и при стимуляции супероуляции с созреванием большего количества клеток в одном цикле.

В стандартных программах ЭКО для криоконсервации яйцеклеток или эмбрионов доступны различные протоколы с разными препаратами и их дозировками. Однако при стимуляции овуляции у онкологических больных следует учитывать два момента, связанных с безопасностью метода. Первый — возможная задержка начала лечения, второй — потенциально вероятное негативное влияние стимуляции яичников на течение заболевания у пациенток с гормоночувствительными опухолями.

В последние годы был разработан протокол контролируемой стимуляции в режиме *random-start*, позволяющий начать ее практически в любой момент менструального цикла, не дожидаясь фолликулярной фазы. И, соответственно, не откладывая химиолучевую терапию более чем на 14 дней.

Применяются также альтернативные протоколы с использованием антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы, например тамоксифена или летрозолола, для снижения риска воздействия высоких уровней эстрадиола во время стимуляции. Антиэстрогены способны опосредованно инициировать секрецию гипофизом фолликулостимулирующего гормона, контролирующего фолликулогенез в яичниках. Эти препараты по механизму действия являются непрямыми индукторами, подобными кломифену цитрату (синтетический нестероидный антиэстроген), применяемому на начальном этапе программы ЭКО.

Использование ингибиторов ароматазы в качестве альтернативной стимуляции считается одним из самых перспективных направлений ВРТ у больных РМЖ. В исследованиях не было выявлено снижения качества яйцеклеток и эмбрионов, собранных на фоне подобной терапии. А частота наступления беременности была такой же, как и в контрольной группе, проходящей ЭКО, если использовался протокол контролируемой стимуляции.

Проведенные в последние годы исследования демонстрируют безопасность как контролируемой стимуляции супероуляции, так и переноса материала после лечения. Данные процедуры не связаны с ухудшением прогноза, в том числе у пациенток с гормоноположительными опухолями в анамнезе, а также у больных с мутацией генов *BRCA1/2*.

Хотя криоконсервация тканей яичников еще является экспериментальной страте-

гическим методом, замороженная овариальная ткань может быть использована для реимплантации либо для выделения ооцитов.

Забор ткани яичников может быть также успешно проведен и после нескольких циклов ХТ благодаря тому, что значительное количество примордиальных фолликулов еще сохраняется в корковом слое яичника. Полученная ткань доставляется в криобанк для консервации в течение 24 часов.

Успех криоконсервации ткани яичников в значительной степени зависит от овариального резерва пациентки. По данной причине женщины старше сорока лет или со сниженным овариальным резервом не подходят для этой методики. Опасения связаны и с теоретической возможностью реимплантации пораженной опухолевыми клетками ткани яичника, хотя до сих пор еще не было сообщений о подобных рецидивах.

— **Способна ли фармакопротекция репродуктивной функции заменить методы криоконсервации?**

— Мы с вами уже обсудили этот метод. Эффективность его очень далека от 100 %, и полноценно заменить криоконсервацию генетического материала такое лечение не сможет. Таким путем можно защитить функцию яичников и восстановить менструальный цикл. Но не фертильность! Тем не менее назначение аГнРГ одновременно с ХТ пока является единственным доступным фармакологическим методом сохранения функции яичников.

Есть несколько объяснений защитного действия препаратов. Предполагается, что при введении аГнРГ количество первичных фолликулов, попадающих в растущий пул, уменьшается. Соответственно, во время ХТ сокращается число повреждаемых клеток. Возможно и прямое защитное действие аГнРГ на яичники, включая защиту стволовых клеток зародышевой линии. Текущие клинические рекомендации ASCO и ESMO советуют использовать аналоги аГнРГ и ХТ одновременно. Однако точный механизм сохранения фертильности в данном случае остается неясным.

В любом случае, методы сохранения фертильности онкологических пациенток быстро развиваются. Хочется верить, что уже в обозримом будущем они перестанут называться экспериментальными. Правда, серьезным препятствием все еще остается субъективное недоверие онкологов к процедурам, предлагаемым репродуктологами. К счастью, в последние годы наметилась тенденция к преодолению этого барьера неприятия. Все больше онкологов и репродуктологов объединяются в междисциплинарные группы для решения вопросов фертильности и последующей беременности у онкологических пациенток.

— **Какие советы вы могли бы дать онкологу, чья пациентка хотела бы стать мамой по окончании лечения?**

— Советую всегда обсуждать проблему сохранения фертильности с пациентками репродуктивного возраста и направлять тех, кто хочет иметь ребенка, к репродуктологу, решая подобные вопросы как можно раньше, до начала лечения. При этом необходимо обязательно документировать обсуждение методов сохранения фертильности в медицинской карте. Выполнение этих несложных рекомендаций значительно улучшит психологический статус пациенток перед началом лечения и качество их жизни в последующем.

Роман Кириллов, к.м.н.

Анемия в онкологической практике: влияние на результаты химиотерапии и выживаемость пациентов

Симпозиум на обозначенную в названии обзора тему прошел при поддержке компании «Сотекс» в рамках XXIX Российского онкологического конгресса. В мероприятии участвовали эксперты, специализирующиеся в клинической онкологии и страховой медицине, объединившие усилия, чтобы повысить эффективность лечения анемии у онкологических больных.

ИНЕССА БОРИСОВНА КОНОНЕНКО

К.м.н., заведующая отделом лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



АНТОН ВЛАДИМИРОВИЧ СНЕГОВОЙ

Д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по образовательной и научной деятельности, руководитель центра персонализированной онкологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



СЕРГЕЙ ОЛЕГОВИЧ ШКИТИН

К.м.н., заместитель медицинского директора «АльфаСтрахование-ОМС»



ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Открывая симпозиум, кандидат медицинских наук И.Б. Кононенко предложила обсудить данные крупных систематических обзоров и метаанализов, посвященных влиянию эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) на клинические исходы у пациентов с анемией, развившейся на фоне лечения солидных метастатических злокачественных новообразований (ЗНО). С момента внедрения в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина они стали важнейшим компонентом комплексной терапии анемии злокачественных новообразований (АЗН). ЭСП остаются единственной фармакологической группой, способной напрямую стимулировать эритропоэз. Однако практически с самого начала их применения возникли дискуссии, касающиеся безопасности данного подхода. Первый серьезный пересмотр оценки ЭСП произошел в 2009 году, когда был опубликован крупный метаанализ, включавший 52 клинических исследования при участии 12 006 пациентов. Его результаты показали, что терапия эритропоэтинами улучшает качество жизни пациентов с АЗН и снижает потребность в гемотрансфузиях, однако при этом ассоциируется с повышением риска общей смертности и венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). В течение нескольких лет после публикации этих данных применение ЭСП в клинической практике сопровождалось повышенной настороженностью.

А затем, в 2012 году, в рамках Кокрейновского систематического обзора был проведен новый метаанализ 53 исследований (n = 20 102) за период с 1985 по 2011 годы, продемонстрировавший сходные данные о безопасности ЭСП, но вместе с тем подтвердивший и клинически значимые преимущества данных препаратов. Речь идет о более высокой частоте гематоло-

гического ответа, устойчивом достижении целевого уровня гемоглобина и значимом снижении потребности в гемотрансфузиях, необходимого для своевременного проведения химиотерапии (ХТ), а также более частом уменьшении симптомов анемии, которое может способствовать улучшению качества жизни. Впоследствии результаты метаанализа 2012 года подверглись тщательной экспертной оценке, в ходе которой обнаружилось существенные методологические ограничения, включая применение ЭСП у пациентов, не получавших ХТ, высокий исходный уровень гемоглобина (>10 г/л), использование завышенных доз ЭСП и чрезмерно высокие целевые уровни гемоглобина. Это послужило основанием для пересмотра выводов исследования. В результате в международных клинических руководствах ASCO/ASH, ESMO, NCCN были сформулированы новые, более строгие условия применения эритропоэтинов, согласно которым ЭСП следует назначать исключительно при соблюдении следующих зарегистрированных показаний:

- уровень гемоглобина ≤ 10 г/дл на момент начала терапии;
- целевой уровень гемоглобина ≤ 12 г/дл;
- применение ЭСП на фоне ХТ и у пациентов с метастатическим заболеванием.

Результаты обновленного метаанализа, включавшего лишь пациентов, соответствующих данным критериям, показали, что общая смертность при применении ЭСП не увеличивалась, а общая выживаемость была даже выше по сравнению с контрольными группами. При этом риск ВТЭО сохранялся повышенным. Дополнительные данные были получены в двух крупных исследованиях 2016 и 2020 годов при суммарном участии более 10 тысяч пациентов, которые подтвердили: риск тромбозных осложнений на фоне ЭСП остается повышенным, однако он в два раза ниже, чем после гемотрансфузий. Чтобы обновить доказательную базу по безопасности ЭСП в условиях современного подхода к их назначению, И.Б. Кононенко и А.В. Снеговой выполнили систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований, опубликованных в 2012–2025 гг. В метаанализ были включены работы, в которых эритропоэтины назначались строго в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, что позволило оценить их влияние в условиях реальной, доказательно обоснованной практики.

Целью метаанализа стала оценка влияния ЭСП на клинические исходы у взрослых пациентов с метастатическими опухолями и анемией, получающих ХТ и другие виды противоопухолевого лечения. Оценочными конечными точками были выбраны:

- общая выживаемость (ОВ);
- частота развития ВТЭО;
- выживаемость без прогрессирования (ВБП);
- частота объективного ответа (ЧОО).

Поиск и отбор исследований проводились с использованием валидированных методологических инструментов. Сравнивались эффекты различных ЭСП (эпоэтин альфа и бета, дарбэпоэтин альфа) с плацебо, гемотрансфузиями или отсутствием противоанемической терапии. «Всего нами было идентифицировано 529 публикаций, — сообщила Инесса Борисовна. — Однако после строгого отбора в соответствии с критериями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses — «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализа») в итоговый анализ вошли лишь четыре рандомизированные клинические исследования (РКИ), включавшие 5117 пациентов с метастатическим раком и анемией (Hb <11 г/дл), развившейся в период активной противоопухолевой терапии».

Качество включенных исследований оценивалось с применением стандартизированного инструмента анализа риска систематических ошибок, что позволило объективно подтвердить надежность полученных данных. Результаты метаанализа показали, что у пациентов с метастатическими ЗНО и анемией применение эритропоэтинов не сопровождалось статистически значимыми различиями по показателям ОВ, ВБП, ЧОО и частоте ВТЭО по сравнению с альтернативными стратегиями (плацебо, гемотрансфузии) или отсутствием лечения. Таким образом, полученные данные подтвердили безопасность применения ЭСП при строгом соблюдении зарегистрированных показаний.

«Принципиально важно, что в современных условиях терапия эритропоэтинами при строгом соблюдении показаний не оказывает негативного влияния на ключевые показатели эффективности противоопухолевого лечения — ОВ, ВБП и ЧОО, а также не увеличивает риск развития ВТЭО, — отметила докладчик. — Именно поэтому клинические рекомендации Минздрава России (2024) предусматривают назначение эритропоэтинов онкологическим пациентам с анемией при проведении противоопухолевой терапии с включением ХТ и не требуют дополнительной профилактики ВТЭО».

ДОЗОИНТЕНСИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

«На момент постановки онкологического диагноза, — напомнил профессор А.В. Снеговой, — анемия выявляется уже у 30–49 % пациентов. А во время лечения ЗНО ее частота может повыситься до 70–90 %. Это результат своего рода цитокиновой бури на фоне резкого повышения уровня провоспалительных цитокинов в организме больного. Они выделяются не только клетками опухоли, в которых под влиянием гипоксии возникает воспаление, но и в результате самой ХТ, также способной провоцировать продукцию медиаторов воспаления. При этом провоспалительные цитокины оказывают и прямое ингибирующее влияние на эритропоэз».

На фоне развития ЗНО происходит перепрограммирование макрофагов, фенотип которых развивается в ответ на цитокины и ростовые факторы, производимые опухолевыми клетками. Эти ассоциированные с опухолью макрофаги не только поддерживают ее прогрессию и увеличивают злокачественный потенциал, но и усиливают деструкцию эритроцитов. Кроме того, важную роль в развитии АЗН играют неадекватно сниженный ответ эритропоэтина на анемию и нарушение метаболизма железа с развитием функционального железодефицита.

АЗН приводит к развитию гипоксии опухоли и воспалению ее ткани, следствием чего становится снижение эффективности ХТ. Ведь в результате развившегося в опухоли воспаления уменьшается пенетрация в нее химиопрепаратов, что ухудшает ответ на лечение. Угнетение же эритропоэза и гибель эритроцитов ведут к гипоксии, повышенной утомляемости и другим симптомам анемии, значимо ухудшая качество жизни пациентов, что не только снижает их приверженность к терапии, но и нередко вынуждает врачей уменьшать дозу ХТ или увеличивать интервалы между курсами.

С подобными проблемами онкологи сталкиваются давно: еще в 1984 г. химиотерапевт Уильям Гринюк (William Hryniuk) создал концепцию относительной дозоинтенсивности (received dose intensity, RDI), согласно которой существует прямая связь между дозой ХТ, полученной пациентом за определенный период, и исходом лечения. При этом важна количественная оценка: RDI служит инструментом для измерения суммарного воздействия ХТ, объединяя в себе информацию о дозировках и соблюдении графика лечения.

- Дозоинтенсивность (DI) определяется как доза препарата, введенного за определенное время, и выражается в мг/м²/нед.
- Относительная дозоинтенсивность (RDI) представляет собой отношение фактически полученной дозоинтенсивности к запланированной:
 $RDI = (\text{фактическая дозоинтенсивность} / \text{стандартная дозоинтенсивность}) \times 100 \%$
- Средняя RDI для комбинированных режимов рассчитывается как среднее арифметическое RDI отдельных препаратов.

«Но какая же редукция дозы может привести к существенной потере эффективности ХТ? — задал вопрос докладчик. — Исследование 1981 года, выполненное G. Bonadonna и P. Valagussa при участии пациенток с раком молочной железы (РМЖ) после мастэктомии, показало, что при RDI свыше 85 % пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 77 %. И эта цифра уменьшалась до 48 %, если показатель RDI опускался ниже 65 %. Авторы работы констатировали, что редукция дозы на 20 % снижает вероятность излечения на 50 %».

Одной из главных причин, заставляющих онколога снижать дозы или удлинять интервалы между курсами и циклами ХТ, является анемия. Уже не одно исследование доказало, что при увеличении частоты развития АЗН, индуцированной ХТ, выраженно снижается и RDI. Так, в одной из работ, выполненных в 2010–2012 гг., оценивалось влияние анемии 2-й (уровень гемоглобина 8,0–9,9 г/дл) или 3–4-й (менее 8 г/дл) степени, индуцированной ХТ, на редукцию дозы и увеличение интервала между циклами химиотерапии. При этом снижение дозы определялось как ее уменьшение (в мг/м² в неделю) на 15 % относительно стандартной. Задержкой дозы считалось откладывание на три дня и более ожидаемого начала данного цикла ХТ.

В этом исследовании участвовали 3955 пациентов с РМЖ, раком легкого, желудка, яичников, неходжкинской лимфомой, колоректальным раком. На фоне прогрессивно возрастающей частоты анемии 2-й степени от 20,4% до 34,5%, от первого к восьмому циклу ХТ, интервал между циклами увеличился для 37% пациентов, и в 26% случаев больным пришлось уменьшить дозу ХТ. У 51% пациентов анемия привела к увеличению межкурсового интервала и редукции дозы химиопрепаратов.

В целом при развитии анемии 2-й степени риск удлинения интервала между курсами ХТ и редукции дозы возрастал на 46%. А при развитии анемии 3–4-й степени такой риск увеличивается в два раза (ОШ = 2,02; 95% ДИ 1,41–2,89). Если же в предыдущем цикле у пациента диагностировалась анемия 3–4-й степени, то вероятность того, что в следующем цикле онкологу придется отложить лечение или снизить дозу, оказалась в 2,6 раза выше по сравнению с больными без анемии. Кроме того, риск увеличения межкурсового интервала и редукции дозы ХТ зависит от стадии заболевания и типа опухоли. При ЗНО 4-й стадии выраженность анемии и, соответственно, вероятность увеличения интервалов и редукции дозы ХТ была значительно выше, чем при опухолях 1–3-й стадии. Подобный риск был наиболее выражен при раке желудка и яичников (78% и 74% пациентов) и чуть менее высок (58% и 43%) для рака легкого и РМЖ. Таким образом, представленные данные убедительно демонстрируют критическую роль поддержания RDI на уровне не ниже 85% (и только при определенных режимах — не менее 80%) для оптимальных онкологических исходов. Очень важно, что анемия является независимым и модифицируемым фактором риска снижения RDI. При этом даже умеренная анемия (Hb менее 10 г/дл) увеличивает риск модификации доз препаратов ХТ на 46%.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ

Кандидат медицинских наук С.О. Шкитин напомнил, что проблема АЗН актуальна не только с клинической точки зрения, но и фармакоэкономической. Речь идет о необходимости избегать дополнительных расходов, связанных с некачественным лечением. «Когда мы начали заниматься этой проблемой,— продолжил спикер,— оказалось, что наиболее частые нарушения клинических рекомендаций по лечению АЗН — это отсутствие противоязвенной терапии в госпитальный период, то есть во время основного противоопухолевого лечения, и назначение симптоматической терапии вместо патогенетической. Неблагоприятные исходы обычно наступают при среднетяжелой и тяжелой анемии, что, по данным реестра счетов компании «АльфаСтрахование-ОМС», составляет 12% всех случаев АЗН. Чтобы сократить число таких исходов, мы провели пятилетнее ретроспективное исследование при участии взрослых больных до 60 лет с диагнозом АЗН, застрахованных в нашей компании. По результатам этой работы была разработана методика прогнозирования исходов у таких пациентов».

Задачи исследования:

- выявить ключевые предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с АЗН;
- оценить сравнительное влияние на исходы методов лечения (ЭСП, трансфузии, препараты железа), а также времени начала терапии АЗН;
- создать алгоритм расчета персонального риска неблагоприятных исходов для каждого пациента.

Благоприятными исходами считались полная или частичная ремиссия, стабилизация заболевания, отсутствие рецидивов и осложнений, а неблагоприятными — прогрессирование патологии, наступление обострений и осложнений, летальные исходы.

По результатам данной работы ключевыми факторами, определяющими исход заболевания, оказались:

- своевременность начала лечения АЗН (в момент госпитализации или только после ее завершения);
- используемая схема терапии;
- стадия ЗНО;
- тяжесть анемии;
- значимые сопутствующие заболевания.

Главным предиктором неблагоприятного исхода через 3 и 5 лет наблюдения была стадия ЗНО. В то же время следующими по значимости факторами в порядке убывания через 3 года оказались тромбоцитопения, задержка лечения АЗН и степень ее тяжести, а через 5 лет — тяжесть анемии, задержка лечения АЗН и тромбоцитопения. Потребность в гемотрансфузиях также была предиктором неблагоприятного прогноза. Его же практически гарантирует сопутствующая патология печени и почек у пациента. Далее по списку следуют тромбоцитопения, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Через 5 лет наблюдения ста пациентов соотношение неблагоприятных и благоприятных исходов при АЗН легкой степени составило 79/21, средней степени — 92/8, при тяжелой анемии — 98/2. «Когда мы сравнили частоту благоприятных исходов на фоне разных видов противоанемической терапии,— продолжил эксперт,— оказалось, что лечение ЭСП работает лучше всего. Причем в этой группе препаратов лидировал по эффективности эпоэтин альфа. Через 3 года после лечения пациентов с АЗН эпоэтином альфа благоприятные исходы наблюдались в 60% случаев, а в группе пациентов, получавших гемотрансфузии, препараты железа или не получавших терапии АЗН, благоприятные исходы составили менее 20%». Однако высокая эффективность эпоэтина альфа проявлялась лишь при условии, что препарат

назначался с самого начала госпитализации. Если лечение начиналось после нее, частота благоприятных исходов падала до 32%. Примерно такая же закономерность была установлена и для остальных способов терапии АЗН.

Очень важным практическим итогом данного исследования стали разработка и апробация методики, позволяющей прогнозировать исходы лечения пациентов с АЗН, стратифицируя их на группы низкого, среднего, высокого и критического риска неблагоприятных исходов. В ее основе — обработка всего массива данных о состоянии и лечении каждого больного с помощью статистического приема накопленной информативности (Jn). Это позволяет выбирать наиболее информативные признаки, отбрасывая менее существенные. «Мы оценили эффективность методики Jn на выборке из двухсот пациентов,— рассказал Сергей Олегович.— Достоверность прогноза составила 95%. А значит, мы создали не только прогностический метод, но и надежный инструмент для принятия клинических решений». Как улучшить клинический исход при АЗН:

- Начинать терапию эритропоэтинами (эпоэтин альфа) во время госпитализации, а не после нее. Ожидаемый эффект, по результатам исследования,— снижение риска неблагоприятных исходов на 27% (с 67% до 40%).
- Заменять трансфузии эритроцитов и терапию препаратами железа на ЭСП (эпоэтин альфа), кроме случаев острой кровопотери. Ожидаемый эффект — снижение риска неблагоприятных исходов в 2 раза.
- Контролировать сопутствующие заболевания, особенно хроническую болезнь почек, цирроз печени, ХСН и ИБС, как главные предикторы неблагоприятных исходов.
- Вести динамическое наблюдение пациента, используя методику Jn для персонализированного расчета риска.

Влияние терапии эритропоэстимулирующими препаратами на выживаемость пациентов с анемией при метастатических злокачественных новообразованиях

И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой, 2025 г. Систематический обзор и мета-анализ (n=5117) за период 2012–2025 гг. эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета, дарбэпоэтин альфа

Общая выживаемость в группах ЭСП и контроля (без ЭСП)

Исследование	ЭСП		контроль		ОР	95% ДИ	вес, %
	событие	всего	событие	всего			
J. Debus и соавт.	157	195	165	190	0,93	0,85–1,01	20,3
P. Gascón и соавт.	1269	1680	660	836	0,96	0,92–1,00	42,9
T. Thomaidis и соавт.	27	32	61	71	0,98	0,82–1,17	6,6
B. Leyland-Jones и соавт.	681	1050	656	1048	1,04	0,97–1,11	30,2
Модель случайных эффектов		2957		2145	0,98	0,90–1,05	100
Прогнозируемый интервал					0,86–1,10		
Гетерогенность	$I^2 = 43,9\%; p = 0,1483$						

Первичные конечные точки оценки эффективности ЭСП

- **Общая выживаемость**
ОР 0,98; 95% ДИ 0,90–1,05
ЭСП статистически значимо не оказывали негативного влияния
- **Выживаемость без прогрессирования**
ОР 1; 95% ДИ 0,91–1,11
ЭСП не оказывали негативного влияния
- **Частота объективного ответа**
ОР 1,12; 95% ДИ 0,18–7,12
ЭСП существенно не снижали

Частота развития венозных тромбэмболических осложнений в группах ЭСП и контроля (без ЭСП)

Исследование	ЭСП		контроль		ОР	95% ДИ	вес, %
	событие	всего	событие	всего			
P. Gascón и соавт.	48	1685	19	833	1,25	0,74–2,11	39,6
B. Leyland-Jones и соавт.	29	1050	15	1048	1,93	1,04–3,58	28,6
J. Debus и соавт.	30	180	15	190	2,11	1,18–3,79	31,8
Модель случайных эффектов		2915		2071	1,67	0,81–3,45	100
Прогнозируемый интервал					0,81–3,46		
Гетерогенность	$I^2 = 0,2\%; p = 0,3671$						

Вторичные конечные точки оценки безопасности ЭСП

- **Частота развития венозных тромбэмболических осложнений**
ОР 1,67; 95% ДИ 0,81–3,45
ЭСП статистически значимо не влияли на риск развития венозных тромбэмболических осложнений



ЭРАЛЬФОН®
эпоэтин альфа

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов

РУ: ЛП-№(009653)-(РГ-РУ) от 08.04.2025, ЛП-№(009040)-(РГ-РУ) от 25.02.2025, ЛП-№(008664)-(РГ-РУ) от 03.02.2025, ЛП-№(008377)-(РГ-РУ) от 13.01.2025. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ЗНО — злокачественные новообразования, ЭСП — эритропоэстимулирующие препараты. Кононенко И.Б., Снеговой А.В. Влияние терапии эритропоэстимулирующими препаратами на выживаемость пациентов с анемией при метастатических злокачественных новообразованиях (систематический обзор и метаанализ). Опухоли головы и шеи 2025;15(3):12–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-12-24>.

ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Юридический адрес: 141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11. Почтовый адрес: 115201, Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, стр.7. Тел.: +7 (495) 956-29-30. Электронная почта: info@сотекс.ru. Претензии потребителей направлять на электронную почту: pharmacovigilance@сотекс.ru

Современный взгляд на гепатоцеллюлярную карциному

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — наиболее распространенное первичное злокачественное новообразование (ЗНО) печени. О возможностях ранней диагностики этой патологии, современных подходах к лечению ГЦК и собственном опыте в данной области, а также о важности развития онкологического мышления не только у коллег-онкологов, но и у смежных специалистов рассказывает Валерий Владимирович Бредер, доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАНН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).



ВАЛЕРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ
БРЕДЕР

— Начал бы я с того, что наш онкоцентр — уникальное медицинское учреждение не только в России, но и, на мой взгляд, в мире. Здесь есть фундаментальная и экспериментальная наука, большая, активно развивающаяся клиника. Фактически это единый организм, который позволяет вырастить новым, современным идеям — таким, как наш проект междисциплинарной команды по лечению большого рака печени. Эта инициатива уходит корнями в конец 2000-х, когда к хирургии печени добавилось лекарственное лечение ГЦК. Тогда же были предприняты первые попытки создания междисциплинарных консилиумов. Скажу честно, мы не изобретали их с нуля, а воспользовались международным опытом, который в свое время получили в университетском госпитале Вены под руководством профессора Маркуса Пека, бывшего тогда президентом Европейского общества по заболеваниям печени.

История создания подобного междисциплинарного совета у нас была не самая простая: хирурги работали самостоятельно, интервенционная радиология существовала на тот момент отдельно, а лекарственное лечение только зарождалось. Одновременно с расширением спектра возможностей последнего все последующее десятилетие формировалась наша команда. У нас еще не было отдельных собраний с обсуждениями клинических случаев, какие проводятся сейчас, но это была живая, абсолютно неформализованная команда, которая в конечном счете превратилась в полноценный междисциплинарный коллектив где-то в начале 2020-х. Огромное значение для развития междисциплинарного подхода в клинике и становления «печеночной» команды оказала поддержка директора центра академика Ивана Сократовича Стилиди. Команда большая, она состоит из разных специалистов. Мы открыты к межклиническому взаимодействию: в работе нашего консилиума периодически принимают участие, обращаясь к нам за советом, коллеги из других онкологических учреждений Москвы и России. Всегда можно присоединиться, представить конкретный клинический случай на разбор междисциплинарной команды в формате телеконференции

или телемоста. Проблема борьбы с опухолями печени предполагает активное вовлечение разных специалистов. Помимо хирургов, которые исторически занимались такими пациентами, сегодня в нашу команду входят специалисты по интервенционной радиологии и лекарственному лечению. Мы не представляем своей работы без полноценного высокопрофессионального диагностического поиска, поэтому вместе с нами работают рентгенологи, которые специализируются на ЗНО печени, патоморфологи, а в некоторых случаях приходится привлекать молекулярных генетиков. Поскольку опухоли печени чаще всего развиваются на фоне другой патологии этого органа, в нашу команду входит гастроэнтеролог, а в последнее время к ней присоединились трансплантологи. Еще есть эндоскописты и радиотерапевты.

— Какие патологии чаще всего приводят к развитию ЗНО печени?

— Это в первую очередь вирусные гепатиты (ВГ), эпидемия которых пришла в мире на 1960–1980-е гг. Сегодня такие гепатиты научились профилактировать с помощью вакцинации, вовремя диагностировать и лечить от них большинство пациентов, не доводя до развития цирроза. А он, как известно, может быть результатом любого воспаления печени — не только вирусного, но и алиментарно-метаболического генеза. Мы стали жить лучше, меньше двигаться, больше есть, поэтому увеличивается распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая в своем исходе также приводит к формированию ГЦК.

Имевшая место ранее стигматизация опухолей печени с ложными представлениями о том, что они развиваются у неблагополучного контингента больных (алкоголиков, наркоманов, злостных курильщиков), в корне неправильна и контрпродуктивна. Среди наших пациентов есть дети, подростки, молодые люди и глубокие старики, которые никогда не пили, не курили и тем более не злоупотребляли запрещенными веществами. Хотя, безусловно, алкоголизм играет свою пагубную роль: есть такое понятие, как социальное пьянство. Что это такое? Типичный пятничный вечер — человек выпил, казалось бы, обычное дело, что тут такого? Но ведь никто не знает своей индивидуальной дозы — сколько нужно спиртного, чтобы сломать систему защиты печени данного конкретного индивидуума. Увы, после каждого приема алкоголя какая-то часть печеночных клеток погибает...

— Насколько уникальна история создания вашей команды?

— В России ничего подобного, на мой взгляд, не было, тем более при опухолях печени. Вообще поставить диагноз ЗНО печени еще 10–15 лет назад было довольно сложно. Каче-

ственное изменение ситуации с рентгенологической диагностикой опухолевого поражения этого органа — одно из главных достижений в данной области. Как известно, опухоли печени часто развиваются на фоне цирроза — патологического состояния, которое отличается уплотнением тканей, изменением их рентгенологических характеристик, склонностью к образованию регенераторных узлов.

Это сложный фон не только для рентгенодиагностики. При цирротических изменениях печени врачи иногда даже опасались делать биопсию этого органа. Со временем пришло понимание, что высококачественной рентгенологической диагностики во многих случаях бывает вполне достаточно. Наш рентгенолог, профессор Бэла Михайловна Медведева, превосходно разбирается в опухолях печени. Она подготовила целую команду специалистов, постоянно делится опытом с коллегами из других медицинских учреждений.

Второй принципиально важный момент — мы научились, когда в этом есть необходимость, не опасаться выполнять биопсию, а значит, своевременно получать представление о характере опухоли. У нас работают высококлассные патоморфологи — например, кандидат медицинских наук Екатерина Анатольевна Мороз ведет образовательные курсы по всей стране. Это один из наиболее квалифицированных специалистов в данной области.

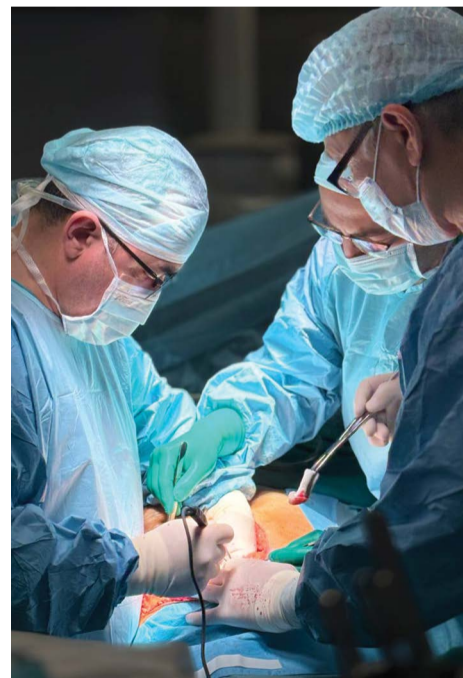


Фото из операционной — из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Для выбора варианта лечения нужно иметь четкое представление о функциональных резервах печени. Перенесет ли она хирургическое вмешательство, а если нет, то сможем ли мы добиться успеха локальным воздействием на опухоль? Если таких опухолей много, стоит ли избрать тактику их последовательно-

го удаления или же сразу поставить вопрос о трансплантации органа?

— Безусловно, одна из сильных сторон онкоцентра — это развитая и высокоэффективная интервенционная радиология в качестве комплекса методов малоинвазивной диагностики и лечения различных опухолей...

— Данное направление сформировано достаточно давно усилиями академика Бориса Ивановича Долгушина, руководителя Института клинической экспериментальной интервенционной радиологии, одного из подразделений нашего центра. Интервенционной радиологией занимается одна из наиболее профессиональных команд, члены которой являются не только радиологами — они стали еще и онкологами, и это одно из важнейших достижений мультидисциплинарной команды. Для входящих в нее специалистов крайне важны онкологическое мышление, понимание философии оказания онкологической помощи, ее целей и задач не только в целом, но и при лечении конкретного пациента.

Борьба с раком печени невозможна без хирургов. Онкогепатологическая школа онкоцентра создана профессором Ю.И. Патютко, сегодня его ученики продолжают активно развивать хирургию ГЦК и опухолей желчевыводящей системы. А консервативная терапия сосредоточена у нас в отделении лекарственных методов лечения № 3, которым руководит Константин Константинович Лактионов. Сам я лекарственным лечением опухолей печени занимаюсь около четверти века. За это время у нас выросла целая команда химиотерапевтов — замечательных специалистов лекарственного лечения, которым я полностью доверяю.

— Оправдали ли молекулярно-генетические методы ожидания, которые на них возлагали?

— Очень непростой вопрос. Мы стали лучше понимать опухоль, все больше узнавать о ней. Но говорить о том, что мы все поняли, было бы преждевременно: мы находимся в самом начале этого пути. В основе развития опухоли чаще всего лежат варианты молекулярных альтераций или мутаций. Некоторые из них являются активирующими — их проканцерогенное действие, активность с точки зрения формирования и поддержания опухолевой прогрессии доказана. В этом случае можно рассчитывать на таргетную терапию, если для контроля конкретной активирующей мутации создано лекарство. Но если в опухоли прослеживаются, допустим, 25 вариантов молекулярных нарушений, мы никогда не знаем, из-за чего она развивалась, и можем только предполагать, какое из них было основным.

Вариантов молекулярных нарушений многие сотни. А классов лекарственных препаратов

(ЛП), которые работают в контексте той или иной молекулярной альтерации, очень мало. Похоже на пирамиду, в основании которой находится много мутаций, роль которых нам непонятна, а на самом вершине располагается немногочисленная группа таргетируемых молекулярных нарушений, против которых уже созданы соответствующие препараты. Молекулярно-направленная терапия существенно расширила возможности персонализированного лекарственного лечения, позволила продлить жизнь пациентам на многие годы.

— Но речь не идет об излечении...

— К сожалению, в подавляющем большинстве случаев пациенты будут лечиться столько, сколько это лечение переносится, ведь, как правило, у него есть побочные эффекты. Развивается резистентность к одному препарату — мы пытаемся перевести пациента на другой. Все, о чем я сейчас говорю, во многом относится к холангиокарциномам. Для этих внутрипеченочных опухолей описана целая серия молекулярных нарушений, и для некоторых созданы ЛП. Увы, далеко не все они есть в России. К счастью, в этом году в нашей стране впервые зарегистрированы два новых ЛП для лечения больных с холангиокарциномой, которые уже пять лет используются на Западе. В частности, в июне 2025 года прошел регистрацию препарат пемигатиниб, продемонстрировавший эффективность в исследовании FIGHT-202 и показанный пациентам с холангиокарциномой при наличии перестройки или слияния гена *FGFR2* в качестве второй и последующей линии лечения.

А в конце года Минздрав России выдал свидетельство о регистрации препарата ивондидиниб, ингибитора мутантного фермента изоцитратдегидрогеназы-1 (*IDH1*), по двум показаниям, одно из которых — местнораспространенная или метастатическая холангиокарцинома в режиме монотерапии у взрослых пациентов с мутацией в гене *IDH1 R132*, ранее получавших лечение как минимум в рамках одной линии системной терапии.

Всем больным с внутрипеченочной холангиокарциномой мы стараемся выполнять молекулярную диагностику, если видим перспективы противоопухолевого лечения. Конечно, многое зависит от того, как себя чувствует пациент, нет ли критических нарушений функций органов и систем. Если речь идет о печеночной недостаточности, вероятнее всего, мы уже опоздали с противоопухолевым лечением.

— Создаются ли отечественные препараты для ваших пациентов?

— Сложный вопрос. Сегодня в России есть препараты, которые используются в противоопухолевой иммунотерапии. Для молекулярно-направленного лечения у нас ЛП нет. Есть копии зарубежных препаратов, но не более того, потому что это очень непростое дело. Для создания таких ЛП необходим большой объем фундаментальных исследований, которые требуют государственного финансирования и могут проводиться только в крупных фармкомпаниях, имеющих соответствующие ресурсы — финансовые и научно-технические. В этой области нам пока очень сложно конкурировать с зарубежными производителями.

Перспективным направлением являются гено-инженерные разработки. В ближайшее время планируем вплотную заняться клеточными технологиями в сотрудничестве с одной из крупных зарубежных фармкомпаний, которая активно работает на нашем рынке. Идея состоит в том, чтобы освоить уже имеющуюся технологию, а не изобретать ее с нуля, максимально быстро взяв за основу одну из рабочих моделей, которую можно быстро масштабиро-

вать и применить на практике. Хотя и о создании собственных новых технологий мы тоже не забываем. Думаю, для наших специалистов тут нет больших трудностей.

— А как насчет создания 3D-принтера, который сможет напечатать новую печень для трансплантации пациенту?

— Красивая история. Биотехнологии очень перспективны, и они будут развиваться. Проблема с дефицитом донорских органов может быть преодолена в том числе и за счет именно таких крупных биотехнологических проектов. Печень — сложный орган, но исследователи наверняка найдут способ вырастить из нескольких гепатоцитов часть печени для замены дефектного органа. Надеюсь увидеть это при нашей жизни.



Междисциплинарная команда по лечению больных раком печени

— Поделитесь, пожалуйста, интересным случаем из вашей практики.

— У нас их много. Сегодня возможности лекарственного лечения расширились благодаря активному внедрению иммунотерапии, которая иногда дает потрясающие эффекты вплоть до полного выздоровления. Мы наблюдали один из таких случаев в рамках клинического исследования, начатого в 2018 г. В нем изучалось использование комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в терапии ЗНО печени. Одним из участников исследования был пациент предпензионного возраста с хроническим гепатитом В, о котором он случайно узнал, когда у него была обнаружена неоперабельная опухоль с поражением большей части печени и вовлечением крупных сосудов. В результате двухлетней терапии указанной комбинацией ЛП опухоль сократилась настолько, что пациенту выполнили радикальную операцию. При этом опухоли как таковой в удаленном органе не было. До сих пор задаю себе вопрос: стоило ли вообще прибегать к хирургическому вмешательству, если вся опухоль погибла в результате иммунотерапии? С момента операции прошло почти пять лет. Пациент жив, без признаков болезни. Хотя изначально ситуация выглядела абсолютно безнадежной — ожидаемая продолжительность жизни в тот момент не превышала 4–6 месяцев. И таких примеров много! Благодаря появлению активных режимов иммунотерапии рака печени во всем мире сейчас активно разрабатываются программы предоперационного лечения, включающие в себя иммунотерапию.

— Ранняя диагностика ЗНО — залог успешного лечения. Как обстоят дела в этом отношении при опухолях печени?

— Проблема в том, что они очень долго развиваются бессимптомно. Это приводит к поздней диагностике. В печени нет нервных окончаний. Пока ее капсула растягивается в процессе роста опухоли, пациент не ощущает признаков неблагополучия. По статистике, 70 % пациентов с опухолью печени умирают в течение первого года наблюдения из-за далеко зашедшего патологического процесса с серьезными нару-

шениями функции печени или развитием осложнений со стороны самой опухоли. К счастью, сегодня диагностика ЗНО печени становится все более ранней, в том числе благодаря скрининговым обследованиям.

Думаю, никому не нужно объяснять, что выявление опухолевого заболевания на ранней стадии — главное условие эффективного лечения. В этом случае хирурги могут безопасно выполнить радикальную резекцию пораженной части печени, а при наличии цирроза — трансплантацию органа. При противопоказаниях к операции используют интервенционные радиологические пособия. При локальном неоперабельном процессе один или несколько узлов опухоли одновременно или последовательно могут быть

подвергнуты процедуре трансартериальной химиоэмболизации. Однако, если по данным рентгенографии налицо инфильтративный процесс или множественное мелкоочаговое поражение печени, операция и эмболизация будут неэффективны. Такому пациенту необходимо лекарственное лечение — как правило, комбинированная иммунотерапия, позволяющая сократить объем опухоли, создавая условия для ее возможной резекции или трансплантации печени. Наши исследования в этом направлении демонстрируют эффективность и безопасность такого комплексного подхода.

Сегодня в арсенале химиотерапевта много эффективных и доступных опций лечения распространенного рака печени: иммунотерапия, препараты с антиангиогенным и антипролиферативным эффектом. Рациональное и последовательное лечение согласно клиническим рекомендациям позволяет долго и эффективно контролировать болезнь.

— Существуют ли методы профилактики рака печени?

— В первую очередь это уверенность в том, что у пациента нет вирусного гепатита. При его выявлении больному необходимо пройти курс соответствующей терапии. Вирусный гепатит С сегодня излечивается в 99 % случаев. Главное — не затягивать с терапией. К сожалению, выздоровление от вирусного гепатита С не означает полного исключения риска развития рака печени, особенно при уже сформированном циррозе, поэтому необходимо дальнейшее наблюдение за такими пациентами, а оно не всегда ведется.

Вирусный гепатит В (ВГВ) в европейской части России менее распространен, но за Уралом — в Сибири и на Дальнем Востоке — таких случаев больше. При этом радикального лечения ВГВ не предложено, нужна постоянная противовирусная терапия. Конечно, лучшей профилактикой — вакцинация против ВГВ.

В остальном совет столь же банальный, сколь и действенный — это здоровый образ жизни и забота о собственном здоровье. Врачи

должны внушать пациентам, что их здоровье во многом в их собственных руках: отказ от вредных привычек, контроль хронических заболеваний и массы тела. Если пациенту не удается нормализовать вес, нужно обратиться к эндокринологу: сегодня есть методы коррекции массы тела.

С повышенным риском развития ЗНО печени ассоциировано курение. Комбинация негативных факторов, которые в итоге приводят к появлению опухоли, у каждого пациента своя. Никто не знает, какой вклад в формирование онкологического заболевания вносит каждый фактор: сколько и что курит человек, что он ест, каким воздухом дышит, какую воду пьет, какая у него наследственность...

К сожалению, в России пока нет системы скрининговых программ для выявления рака печени. Нам необходима государственная программа — как в Японии и на Тайване, где больше половины ЗНО печени обнаруживаются на ранних стадиях. Для этого необходимо регулярно проходить УЗИ, проверять серологические маркеры, сдавать анализ крови. Пациентам с циррозом печени обследоваться подобным образом нужно каждые 3–6 месяцев, причем УЗИ им следует проходить на хорошем оборудовании экспертного уровня, а МРТ с контрастным усилением выполнять в специализированных центрах.

Пока эти требования не выполняются, заболеваемость ЗНО печени будет возрастать. Статистика свидетельствует об увеличении распространенности этой патологии. При обнаружении любого объемного образования в печени необходимо удостовериться, что это не злокачественная опухоль. Сталкиваясь с локализованным процессом, следует исходить из того, что мы часто видим лишь верхушку айсберга.

Для правильной и качественной диагностики и лечения таких пациентов нужно создавать и развивать на местах свои мультидисциплинарные команды. Знания не универсальны, и они постоянно накапливаются. Наверняка ваш коллега — инфекционист, морфолог или рентгенолог — знает больше вас в своей области. Посоветоваться с ними в нужное время, а лучше собраться всем вместе — это верный способ поставить правильный диагноз и подобрать необходимое лечение. Если на местах нет такой возможности, следует обращаться за телемедицинской консультацией в региональные, межрегиональные и федеральные центры или направлять пациента в эти учреждения в явочном порядке. Только так можно качественно улучшить результаты лечения.

И последнее — поиск ранних ЗНО. Да, это не является обязательным в работе онколога. Скрининг должны проводить терапевты, инфекционисты, гастроэнтерологи. Но вот факт: мы с коллегами провели исследование в Красноярском крае с помощью кабинета скрининговых программ онкодиспансера. Разработали программу по раннему выявлению рака печени, приглашали на обследование пациентов, наблюдавшихся инфекционистами и гастроэнтерологами. Красноярские онкологи под руководством главного врача Руслана Александровича Зукова проводили лабораторную и инструментальную диагностику, что позволило в ряде случаев выявить рак печени на ранних стадиях. На мой взгляд, это обнадеживающий и эффективный опыт, который полезно перенять и другим регионам.

Наталья Лескова

Автор фото: Наталья Попова (портреты и центр компетенций)

Можно ли переписать картину жизни пациента, страдающего раком молочной железы?

Этот вопрос обсуждался на панельной дискуссии, состоявшейся в рамках сателлитного симпозиума компании AstraZeneca на XXIX Российском онкологическом конгрессе. Модерировал дискуссию главный редактор нашей газеты, профессор Николай Владимирович Жуков, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.



ВРАЧ КАК ХУДОЖНИК?

Вот так нестандартно назвал свой доклад профессор Н.В. Жуков, заметивший, что каждый из коллег пишет картину жизни пациентов с использованием тех знаний и умений, которыми обладает. Врач не бездушный робот, запрограммированный действовать в соответствии с загруженными в его память алгоритмами диагностики и стандартами оказания медицинской помощи. Работа врача невозможна без творческого подхода, без взгляда на пациента в целом, а не на болезнь. Но даже самый гениальный художник не справится, если в его палитре не хватает красок для картины, которую он хочет написать.

Продолжая эту аналогию, следует признать, что долгое время в противоопухолевой палитре препаратов имела лишь одна «краска» для лечения рака молочной железы (РМЖ) — химиотерапия (ХТ). Онкологи пытались получить от нее максимальную отдачу, но, если обратиться к динамике медианы общей выживаемости (мОВ) больных распространенным или метастатическим РМЖ (мРМЖ) в эпоху наиболее бурного развития классической ХТ, становится ясно, что успехи были очень невелики.

Далее в палитре препаратов для лечения РМЖ появились два дополнительных «цвета», причем первый из них частично использовался и в эпоху ХТ: это гормонотерапия, направленная на рецепторы эстроген-позитивной опухоли, а также классическая анти-HER2 терапия, подразумевающая блокаду гиперактивированного сигнального пути, начинающегося с HER2-рецептора. «Даже этих двух «красок» оказалось достаточно, чтобы преодолеть длительную стагнацию, характерную для эпохи ХТ, значительно увеличив магнитуду ОВ больных», — сообщил докладчик. А затем прогресс в лечении РМЖ застыл на этих двух «красках». Уже в середине 2010-х онкологи, занимавшиеся злокачественными новообразованиями (ЗНО) других локализаций, «рисовали» более активно. Их палитра оказалась гораздо шире и с точки зрения приложения таргетных препаратов, и с точки зрения мишеней для воздействия по сравнению с таковыми при РМЖ,

хотя именно это ЗНО было пионером в отношении таргетной терапии солидных опухолей. «К счастью, в нашем распоряжении сегодня появляется гораздо больше «красок», чтобы пациенты получали максимум отдачи от имеющихся ресурсов», — заявил Николай Владимирович и передал слово следующему докладчику.

ЦВЕТ ИННОВАЦИЙ

«Южные оттенки инновационных красок: опыт терапии мРМЖ в Краснодарском крае» — так назывался доклад заместителя главного врача по амбулаторно-поликлиническому разделу работы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» минздрава Краснодарского края, кандидата медицинских наук С.В. Шарова. Регион занимает 3-е место по численности населения (ЧН) после Москвы и Московской области,

и 3-е — по финансовым затратам на него после рака легкого и предстательной железы.

«Краснодарские онкологи, — заявил спикер, — имеют возможность лечить пациентов всеми современными опциями. Возможно, эти опции представлены не так хорошо, как в Москве, поскольку у нас есть определенные ограничения по дорогостоящим позициям, тем не менее мы накопили немалый опыт использования инновационных препаратов, таких как Энхерту (трастузумаб дерукстекан) от компании AstraZeneca. С 2023 по 2025 год мы пролечили 23 пациента с РМЖ, а в 2026-м планируем пролечить столько же больных, сколько их прошло через такую терапию за последние 3 года. Отсюда вопрос: из каких средств будут оплачиваться закупки необходимых препаратов?»

Даже самое лучшее лекарство не поможет вашему больному, если вы его не назначите. Иногда врачам нужно прилагать усилия, чтобы получить в свое распоряжение новые эффективные препараты, но это окупается пользой для пациентов

опережая Санкт-Петербург. Но фактическая ЧН края (8,2 млн в 2024 г.) существенно превышает данные Росстата (5,8 млн). Этот момент наряду с большим миграционным потоком, также не соответствующим официальной статистике, и тот факт, что каждый 3-й прибывший на Кубань старше трудоспособного возраста (доля людей старше 60 лет составляет в регионе 24,2 %), существенно влияют на уровень онкологической заболеваемости (ОЗ). В Краснодарском крае она примерно на 6 % выше среднероссийской. Ежегодно здесь диагностируется более 28 тысяч новых случаев ЗНО, и почти 2,5 % населения состоит на учете у онкологов.

Заболеваемость РМЖ занимает 2-е место в структуре ОЗ края и 3-е — в структуре смертности от ЗНО без учета пола пациентов, что в целом соответствует общероссийской статистике. Однако у женщин на Кубани РМЖ лидирует как по смертности, так и по заболеваемости. В регионе ежегодно выявляется 3,5 тысячи случаев данного ЗНО, по большей части на ранних стадиях, но при этом почти третьей части больных диагноз ставится уже в запущенных случаях.

Сергей Викторович сообщил, что за последние 15 лет льгота на лекарственное обеспечение онкологических больных в крае выросла в 6 раз, с 750 млн почти до 4,5 млрд руб. в 2024 году, а расходы на онкологические препараты (не считая онкогематологию) в рамках ОМС за 5 лет увеличились в 12 раз. Пациенты с РМЖ занимают 1-е место в льготном лекарственном обеспечении

Препарат назначается пациенту по решению врачебной комиссии, а финансирование его закупки могло бы осуществляться за счет бюджета целевой региональной программы помощи онкобольным. Такие программы есть в ряде регионов, но не в Краснодарском крае. Второй путь — это льготное лекарственное обеспечение, причем речь идет о региональных льготах, поскольку многие инновационные и высокоэффективные препараты еще не входят в федеральный перечень ЖНВЛП. В качестве третьего источника финансирования можно рассматривать ОМС, кодируя данные препараты по соответствующей схеме, например, в рамках программ софинансирования. В Краснодарском крае около 80 % новых лекарств, не входящих в список ЖНВЛП, финансируются за счет региональной льготы.

С.В. Шаров подчеркнул, что в данном случае лечащему онкологу приходится самому проявлять активность в поиске источников финансирования закупки препаратов, зарекомендовавших себя наилучшим образом в своем классе, чтобы пациент мог получить наиболее современное и эффективное лечение из всего доступного противоопухолевого арсенала. Необходимо убеждать руководство своего медучреждения, регионального минздрава, территориальных фондов ОМС в том, что выделенные деньги будут потрачены с пользой для больного. Для врача это дополнительное беспокойство, но конечный результат оправдывает его усилия.

Докладчик обратился к результатам трехлетнего лечения трастузумабом дерукстеканом 23-х пациенток с РМЖ. У 40 % из них были метастазы в головной мозг, все больные получили в среднем 4 линии терапии (от 2-х до 12-ти). Более половины из этих больных продолжают лечение. На данный момент у восьми пациенток подтвержден частичный ответ (ЧО) на лечение и у девяти — стабилизация заболевания. Сергей Викторович привел клинический случай лечения пациентки 69-ти лет с IV стадией гормон-позитивного рака правой молочной железы и прогрессированием после 2-х линий лечения анти-HER2 препаратами. Диагноз был выставлен в декабре 2019 года, но только в августе 2024-го, после очередного прогрессирования не поддававшихся подсчету метастатических очагов (МО) в легких размером от 2-х до 13-ти мм и при наличии двух МО в печени, больной в 5-й линии лечения был назначен трастузумаб дерукстекан.

Результат спикер расценил «почти как чудо»: компьютерная томография в октябре 2025-го года показала полный регресс метастазов в легких и суммарное сокращение МО в печени на 52 %. Хотя речь идет о ЧО, но это отличный ЧО. После 19 курсов трастузумаба дерукстекана в 5-й линии терапии пациентка хорошо себя чувствует, у нее наблюдается положительная динамика. Докладчик напомнил, что только четверть больных могут рассчитывать на ЧО и всего лишь 11 % — на полный ответ: «Нашей пациентке повезло попасть в эти 25 %. Надеюсь, что те 23 новые больные, которых мы возьмем на терапию в следующем году, получат ее максимально рано, чтобы ожидать обнадеживающих результатов, достигнутых в клинических исследованиях трастузумаба дерукстекана. Для этого нужно добиваться выделения средств на закупку препарата, доказательно аргументируя свою позицию, проявляя настойчивость в ее отстаивании, к чему я и призываю коллег. Ждать, что это случится само по себе, было бы наивно».

Приглашая к микрофону следующего докладчика, Н.В. Жуков процитировал слова европейского коллеги: «Даже самый лучший препарат никогда не поможет вашему больному, если вы его не назначите», подразумевая, что врачам в ряде случаев необходимо прилагать значимые усилия, чтобы получить в свое распоряжение новые эффективные препараты, но это окупается пользой, которую они могут принести пациентам.

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ

«Чем раньше приступишь к работе, тем больше шансов на успех: выбор терапии 2-й линии пациента с HER2+ мРМЖ» — с таким подходом выступил кандидат медицинских наук Д.Л. Стройковский, заведующий отделением ХТ ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ». Даниил Львович поднял вопрос

о времени назначения препарата в курсе лечения больного. Ведь если препарат, назначенный в 6–7-й линии терапии, продлевает медиану времени без прогрессирования (ВБП) на 1,5 года, а именно такая статистика в отношении трастузумаба дерукстекана, полученная в исследовании DESTINY-Breast01, была представлена 6 лет назад на ежегодном симпозиуме по РМЖ в американском Сан-Антонио (San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCs), возникает вопрос: насколько может улучшиться ВБП при назначении данного препарата в более ранних линиях терапии? Оказалось, что раннее назначение высокоэффективных противоопухолевых препаратов, таких как трастузумаб дерукстекан, которые спикер отнес к категории революционных, связанных с «фантастическим прорывом» в лечении ЗНО молочной железы, играет решающую роль для улучшения исходов у пациентов с HER2+ мРМЖ.

Необходимость раннего назначения наиболее эффективного лечения особенно актуальна в связи с отсевом пациентов при переходе с одной линии терапии на другую. Так, на 1-й линии лечения мРМЖ отсеиваются 39 % больных, соответственно, ко 2-й линии приступает 61 % пациентов, 63 % из которых не доходят до 3-й линии терапии. Спикер допустил, что приведенные цифры несколько устарели и сейчас отсев пациентов уменьшился, но тенденция сохраняется, поэтому важно включать революционные препараты уже в 1-ю линию терапии.

Даниил Львович рассказал о результатах международного прямого сравнительного рандомизированного открытого мультицентрового регистрационного исследования III фазы DESTINY-Breast03 по оценке эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана (Энхерту — 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед., n = 261) в сравнении с трастузумабом эмтанзином (тра-

стузумаб эмтанзин — 3,6 мг/кг 1 раз в 3 нед., n = 263) у пациенток с HER2+ неоперабельным и/или мРМЖ, получивших предшествующее лечение трастузумабом и таксанами по поводу метастатического процесса. Стандартной первичной конечной точкой была ВБП, а вторичными конечными точками — частота объективных ответов (ЧОО), ОВ, длительность ответа и безопасность. В исследовании участвовали молодые пациентки, что отражает биологию HER2+ РМЖ. Гормонопозитивных и гормононегативных больных было поровну, хотя их соотношение на более ранних стадиях при относительно доброкачественном течении составляло примерно 65 % к 35 %. У значительной доли пациенток с более агрессивным течением ЗНО исходно имелись метастазы в головной мозг и внутренние органы.

И вот у таких прогностически малоперспективных больных по первичной конечной точке произошло четырехкратное увеличение медианы ВБП, что Д.В. Строяковский расценил как «абсолютно фантастический результат». При этом в подгруппе пациенток с гормононегативным, а значит, более агрессивным РМЖ, не имеющих варианта поддерживающей гормонотерапии, была получена еще более впечатляющая цифра медианы ВБП в 37,3 месяца, то есть более 3-х лет, что в 5 раз больше, чем в контрольной группе.

Хотя речь идет о промежуточных цифрах, потому что финальный запланированный анализ ОВ еще не завершен, тренды очевидны: кривые выживаемости значительно расходятся, демонстрируя 52,6 мес в группе трастузумаба дерукстекана по сравнению с 42,7 мес в группе трастузумаба эмтанзина, то есть разница в ОВ сейчас составляет 10 месяцев. «Мы часто боимся использовать самый эффективный препарат в ранней линии терапии, — отметил Даниил

Львович, — опасаясь, что когда он исчерпает свое действие, нам будет нечем лечить больного. Этот известный страх всех химиотерапевтов изначально заставляет откладывать самое лучшее на потом. Но поддаваться ему в случае с трастузумабом дерукстеканом не следует. При использовании препарата в ранних линиях лечения практически каждая вторая женщина может достичь полного ответа. А чем больше глубина ответа, тем выше шанс, что этот ответ у наших пациенток будет сохраняться максимально долго».

ПЕЙЗАЖИ КРАСНОЯРСКА

«Творчество на холсте размером 2,3 млн кв. км: опыт применения препарата Энхерту в Красноярском крае» — так обозначил тему доклада профессор Р.А. Зуков, зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.А. Крыжановского». Руслан Александрович признался, что по-доброму позавидовал Сергею Викторовичу Шарову, когда тот рассказывал о возможностях и бюджетах красноярских онкологов. В Красноярском крае дела обстоят несколько иначе, но опыт работы с высокоэффективными противоопухолевыми препаратами, не входящими в ЖНВЛП, тоже имеется.

Спикер сообщил, что из 78 тысяч онкологических пациентов в регионе наибольшее их число (свыше 15 тысяч женщин) страдают РМЖ и что использование трастузумаба дерукстекана имеет в крае свою историю: «Как только препарат стал коммерчески доступен, мы сразу набрали в группу лечения 9 пациенток, получавших трастузумаб дерукстекан с ноября 2023 по апрель 2024 года. Это были молодые женщины, две тре-

ти из которых имели ECOG 1 или даже ECOG 2, с метастазами в головной мозг более чем в 55 % случаев. Большинство из них прошли более пяти линий предшествующей терапии, и им повезло дожить до назначения трастузумаба дерукстекана. Сегодня семь из этих пациенток продолжают терапию, а двум пришлось прекратить лечение данным препаратом из-за прогрессирования заболевания. Период наблюдения за тремя первыми пациентками составляет уже более 30 месяцев, что свидетельствует о высокой эффективности терапии, которую нам хотелось бы использовать в более ранних линиях».

Руслан Александрович остановился на случае из реальной клинической практики. Речь идет о достаточно молодой пациентке 1978 года рождения, у которой в 2014 году, во время беременности, был обнаружен местнораспространенный РМЖ Т3N1M0 (образование до 6 см в диаметре с клиническими изменениями в подмышечных лимфоузлах). После секторальной резекции левой молочной железы (МЖ) с лимфодиссекцией пациентка отказалась от дальнейшего лечения. Гистологически у нее была идентифицирована инфильтрирующая карцинома, G2, HER2-позитивная, Ki67–10 %.

В мае 2015 года больная вновь поступила в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер с рецидивом опухоли в МЖ, метастазами в печень и правое легкое. В 1-й линии терапии с апреля по сентябрь 2015 г. было проведено 6 курсов таргетной и полихимиотерапии (ПХТ) по схеме «паклитаксел + цисплатин + трастузумаб». За пятью месяцами индукции последовала терапия трастузумабом в поддерживающем режиме в течение 15 месяцев (до декабря 2016 г.). На фоне лечения был достигнут хороший ответ в виде частичной регрессии опухоли МЖ, а также

Продолжение на с. 12 ▶



Препарату ЭНХЕРТУ FDA присвоило статус терапии прорыва у пациентов с HER2-положительным мРМЖ и HER2-слабоположительным мРМЖ³⁻⁴

- В группе ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан) было показано **значимое увеличение эффективности второй линии терапии** по сравнению с группой трастузумаба эмтанзина (T-DM1) у пациенток с **HER2-положительным мРМЖ**, ранее получивших не менее 1 режима анти-HER2 терапии^{1,5}:

- Терапия препаратом ЭНХЕРТУ продемонстрировала **более высокую эффективность** по сравнению с химиотерапией в группе по выбору врача у **пациентов с HER2-слабоположительным мРМЖ** независимо от статуса экспрессии гормональных рецепторов²:

мВБП***	ЧОО	мОВ
×4 раза выше 28,8 мес. vs 6,8 мес.	52,3% vs 16,3%	23,4 мес. vs 16,8 мес.
78,5% vs 35%	×2 раза выше 9,9 мес. vs 5,1 мес.	
52,6 мес. vs 42,7 мес.		

HER2-low — HER2-слабоположительный, IGH 1+2+ISH-. * Для пациентов с HER2-положительным мРМЖ, ранее получивших не менее 1 режима анти-HER2 терапии. ** Для пациентов с HER2-слабоположительным мРМЖ, ранее получивших как минимум 1 линию ХТ по поводу мРМЖ и 1 линию гормональной терапии (для ГР+ РМЖ). *** ВБП по оценке ВССР. мРМЖ — метастатический рак молочной железы; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа; ГР+ — гормон-рецептор-положительный; ХТ — химиотерапия; IGH — иммуногистохимия; ISH — гибридизация in situ; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; ЧОО — частота объективного ответа; мОВ — медиана выживаемости без прогрессирования; FDA (Food and Drug Administration) — Федеральное управление США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств.

1. Hurvitz S et al. The Lancet. 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5. 2. Modi S et al. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9–20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665782. 3. Электронный ресурс <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-famtrastuzumab-deruxtecan-rxki-breast-cancer>, дата доступа: 20.03.2025. 4. Электронный ресурс <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-rxki-her2-low-breast-cancer>, дата доступа: 20.03.2025. 5. Cortes J, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. Nat Med. 2024 Jun 2. doi: 10.1038/s41591-024-03021-7. Epub ahead of print. PMID: 38825627.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной общей характеристикой лекарственного препарата ЭНХЕРТУ. ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз» 123100, город Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30. Телефон: +7 (495) 799-56-99, www.astrazeneca.ru

Общая характеристика лекарственного препарата Энхерту (международное непатентованное название: трастузумаб дерукстекан)

Номер одобрения: ENH_RU-24257. Дата одобрения: 20.03.2025. Дата истечения: 20.03.2027

Можно ли переписать картину жизни пациента с раком молочной железы?

◀ Окончание, начало на с. 10

большинства очагов в печени и легких. Результаты генетического тестирования на мутации *BRCA1* и *2*, *CHECK2* методом секвенирования нового поколения (NGS) были отрицательными. В январе 2017 г. пациентку перевели на 2-ю линию терапии по схеме «капецитабин + трастузумаб», также, учитывая наличие костных метастазов, назначались бисфосфонаты.

Однако в сентябре 2017 г. вновь произошло прогрессирование с множественными метастазами в головной мозг, в связи с чем был проведен паллиативный курс лучевой терапии (ЛТ). Учитывая отсутствие экстракраниального прогрессирования, была продолжена системная терапия 2-й линии, которую пациентка получала до декабря 2018 г. (15 мес). Затем начался очередной этап прогрессирования, на сей раз поражение затронуло паховый лимфоузел, где обнаружили гистологические комплексы клеток железистого рака. В связи с этим пациентку перевели на конъюгат первого поколения — трастузумаб эмтанзин, сохранив терапию бисфосфонатами. На этой терапии женщина находилась достаточно долго (32 мес) и с хорошим эффектом, пока в сентябре 2021 года не возобновилось прогрессирование, причем как в отношении метастазов в головном мозге (увеличение образований в левой гемисфере мозжечка), так и в паховой области с болевым синдромом и затруднением передвижения. При этом со стороны печени и легких очагов не определялось.

Женщине провели дистанционную ЛТ с паллиативной целью на паховую область и приступили к 4-й линии химиотаргетной терапии (ХТТ) по схеме «лапатиниб + капецитабин», которая сопровождалась нежелательными явлениями (диарея, астенический синдром) и продлилась всего 3 мес — до очередного прогрессирования. На этот раз помимо увеличения очагов в головном мозге обнаружили метастазы в забрюшинных лимфоузлах и четвертом шейном позвонке. Была начата 5-я линия ХТТ по схеме «трастузумаб + пертузумаб + эрибулин», но последний продемонстрировал нейротоксичность, поэтому через 10 мес терапии пациентку оставили на двойной блокаде. Таргетная терапия «трастузумаб + пертузумаб» продолжалась 5 мес — до мая 2023 г., когда возобновился рост метастатического очага в мозжечке. В конце июня было выполнено радикальное удаление данной опухоли. Учитывая отсутствие экстракраниального прогрессирования, таргетную терапию 5-й линии «трастузумаб + пертузумаб» продолжили с середины июля до октября 2023-го (3 мес). В июле-августе пациентке также проводился курс стереотаксической ЛТ.

Спикер назвал эту клиническую ситуацию хроникой пикирующего бомбардировщика, когда врачи пытаются догнать болезнь, подключая все новые, уже местные методы: «Мы использовали весь арсенал, который был у нас на тот момент, но в октябре 2023 г., когда у пациентки произошло очередное прогрессирование, в нашем распоряжении появился трастузумаб дерукстекан. Уже через 3 месяца был получен очень хороший ответ как со стороны экстракраниальных (метастазы в надпочечник и лимфоузлы забрюшинного пространства), так и интракраниальных очагов. Правда, после периода стабилизации последних, продлившегося 18 мес, мы выявили новый патологический очаг в височной доле, а также метастатическое поражение мочевого пузыря. Пациентке была выполнена трансуретральная резекция в более или менее радикальном объеме, проведена стереотаксическая ЛТ

очага в головном мозге и продолжено лечение трастузумабом дерукстеканом (21 мес). Это достаточно хороший результат для данной больной! Дочка нашей пациентки уже ходит в 5-й класс, ее мама не просто жива, она даже работает, хотя и в облегченном режиме. Мы видим на этом примере достаточно высокую эффективность трастузумаба дерукстекана и его удовлетворительную переносимость даже у такой трудной пациентки».



Взгляд онколога на живописную картину рака молочной железы

СТОЛИЧНЫЕ АКВАРЕЛИ

Доклад «Картина, которую рисует жизнь: обновленные результаты наблюдательного исследования применения препарата Энхерту в Москве» представила член-корр. РАН Л.Г. Жукова, зам. по онкологии директора ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ». Людмила Григорьевна напомнила коллегам, что в силу особенностей своей биологии опухолевые клетки HER2+ РМЖ имеют высокую тропность к центральной нервной системе (ЦНС), вследствие чего HER2+ РМЖ занимает 2-е место по частоте развития метастазов в ЦНС, конкурируя за первое с тройным негативным *BRCA*-ассоциированным РМЖ.

«Более 40 % пациентов с HER2+ РМЖ, — продолжила докладчик, — на протяжении жизни (сейчас уже, к счастью, достаточно долгой) сталкиваются с проблемой поражения ЦНС. Помимо очагового метастазирования, HER2+ РМЖ имеет тенденцию к лептоменингеальному распространению. Это тяжелая ситуация как для врача, которому нечего предложить пациенту, так и для пациента, ведь нам нечем купировать имеющиеся у него симптомы. Среди больных HER2+ РМЖ, доживающих до каждой последующей линии лечения, доля пациенток, у которых выявляются или появляются метастазы в ЦНС, увеличивается на 10 %. На момент начала 1-й линии лечения HER2+ мРМЖ у каждой 10-й больной (11,2 %) имеется метастатическое поражение ЦНС. К началу 2-й линии таких больных уже в два, а к началу 3-й линии — в три раза больше (22,8 % и 33 % соответственно). Определенные успехи лекарственных воздействий на метастатические поражения ЦНС имелись и до появления трастузумаба дерукстекана, но ОВ у таких пациенток едва дотягивала до 1,5 года. Все изменилось с появлением эффективных лекарственных опций с высокой интракраниальной активностью — таких как трастузумаб дерукстекан».

Крупнейшим исследованием его эффективности у пациентов с метастатическим поражением ЦНС при HER2+ РМЖ является DESTINY-Breast12. Участники без метастазов в ЦНС на момент начала исследования (такую когорту набрали для оценки протективного действия препарата) и те, у кого они уже имелись, без всякой рандомизации, но при условии прохождения не более 2-х предшествующих линий терапии по поводу метастатического поражения ЦНС, включались

в данное исследование и получали трастузумаб дерукстекан до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой была заявлена ВБП, дополнительно оценивались ВБП со стороны метастатического поражения ЦНС, ОВ, ЧОО (в целом и интракраниальная), безопасность и переносимость лечения.

Детальное изучение когорты больных показало, что в исследование были включены молодые женщины, более чем в половине случаев получившие как минимум одну линию предшествующей терапии по поводу метастатического заболевания анти-HER препаратами (более 50 % пациенток), трастузумабом (100 %), пертузумабом (86 %) и трастузумабом эмтанзином (около 40 %). Доля пациенток, пролеченных ингибиторами тирозинкиназы, оказалась небольшой. Лучевая терапия на метастатические очаги в ЦНС была ранее проведена 15 % больных, включенных в исследование.

«Первичная конечная точка оценки мВБП, — сообщила Людмила Григорьевна, — показала ожидаемые феноменальные результаты — около 17 мес вне зависимости от типа метастазов. Одногодичную выживаемость без признаков прогрессирования заболевания продемонстрировали 61,6 % пациенток. Внутри когорты больных с метастатическим поражением ЦНС были женщины со стабильными метастазами, взятыми под контроль, и активными. Последние пациентки подразделялись на две группы: у первых имелись нелеченные метастазы в ЦНС (активные, но бессимптомные на момент включения в исследование), а у вторых метастазы в ЦНС были ранее пролеченными и прогрессирующими уже после проведения лучевой терапии. Эта когорта пациенток привлекает внимание клиницистов и в реальной клинической практике. В исследовании DESTINY-Breast12 допускалось продолжение применения трастузумаба дерукстекана в случае несимптомного прогрессирования метастатического поражения ЦНС с возможностью взять под контроль этот вновь появившийся очаг и продолжить лечение. Пациентки исключались из исследования лишь при повторном прогрессировании метастазов в ЦНС либо при любом прогрессировании экстракраниальных проявлений болезни.

И вот итог: однолетняя ВБП вне зависимости от типа метастазов в головной мозг (стабильные или активные) у пациенток, у которых они имелись исходно, составила 58,9 %. Ну и совсем уже феноменальные результаты исследования DESTINY-Breast12 подтверждают, что трастузумаб дерукстекан эффективен вне зависимости от варианта метастазирования. Будь то метастазы в висцеральные органы, мягкие ткани или ЦНС, можно рассчитывать на то, что более 90 % пациентов проживут один год и более при лечении с использованием трастузумаба дерукстекана. При этом ЧОО продолжает поражать своей глубиной, скоростью наступления ответа и длительностью его сохранения. Вне зависимости от когорты больных ЧОО колебалась от 50 до 60 % с достаточно высокой долей полных объективных ответов, включая интракраниальный, который наблюдался у 8 из 10 пациенток с ранее не леченными метастазами в ЦНС. Хотя проведенное перед этим локальное лечение снижает ожидаемую частоту эффектов, но даже у таких пациенток ЧОО достаточно высокая (82 % для ранее не леченных и 50 % для ранее леченных больных).

Благодаря данным исследованию DESTINY-Breast03 имеется возможность сопоставить эффективность трастузумаба дерукстекана и трастузумаба эмтанзина для данной когорты пациенток. При этом пятикратно увеличилась медиана времени до прогрессирования — просто из-за замены препарата. ЧОО составила более 67 % с лишним, а частота контроля над за-

болеванием — более 90 % по сравнению с 75 % у пациенток, получавших трастузумаб эмтанзин. Объективных ответов при использовании трастузумаба дерукстекана в исследовании DESTINY-Breast03 у пациентов с метастатическим поражением ЦНС было практически вдвое больше. Хотя мы пока еще ждем новых результатов DESTINY-Breast03, тем не менее уже очевидно, что ОВ пациенток, получавших трастузумаб дерукстекан, несопоставимо выше по сравнению с группой трастузумаба эмтанзина».

Ярким пятном на этой палитре стало Московское наблюдательное исследование, инициированное в июле 2024 года. «Нами была выбрана когорта пациенток с так называемыми активными метастазами из исследования DESTINY-Breast12, — продолжила Людмила Григорьевна. — Однако под активными метастазами мы понимали несколько иное, чем авторы упомянутого исследования, а именно — впервые выявленное метастатическое поражение ЦНС, то есть свежие метастазы с перифокальным отеком, либо метастатическое поражение ЦНС при условии ранее проведенного локального лечения и прогрессирования этих метастатических очагов (что соответствует пациентам из когорты активных метастазов в исследовании DESTINY-Breast12). Основной срез данных был выполнен нами в июне 2025 года. На тот момент в исследование вошли 108 пациенток (средний возраст — около 50 лет, 75 % с висцеральным поражением). Изолированное метастатическое поражение ЦНС имело у 12-ти, а очаговое и лептоменингеальное — у 4-х больных. Предлеченность этих пациенток составила в среднем 3,6 линии (от одной до одиннадцати): пертузумаб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин и лапатиниб получила каждая пятая, а пертузумаб и трастузумаб — почти 90 % больных. К моменту представления этих результатов у нас уже имелись данные об 11-ти летальных исходах и о прогрессировании РМЖ, признаки которого в целом в каждый конкретный момент времени имела каждая 3-я пациентка. Эта тенденция сохранялась на протяжении года, а затем она изменилась. Мы получили данные о мВБП, составившей почти 14 месяцев. Для пациентов с активными метастазами в ЦНС это достаточно серьезный успех! Медиана ОВ на момент оценки еще не достигнута, а одногодичная ОВ составила 72,5 %. Эти данные были представлены на конгрессе ASCO — 2025».

Еще более впечатляющие результаты были получены при анализе когорты пациенток с метастазами в ЦНС, прогрессирующими после ранее проведенного локального лечения, то есть в самой неблагоприятной популяции больных. Людмила Григорьевна подробно остановилась на этих результатах, а также сообщила, что на 9 декабря 2025 года было одобрено включение в исследование уже 162 пациенток, а значит, будет о чем рассказать на следующих симпозиумах.

ЮВЕЛИРНАЯ ПРОРИСОВКА

С докладом «Ювелирная прорисовка: преодоление гормональной резистентности у пациента с люминальным мРМЖ и альтерациями АКТ-пути» выступила профессор Елена Владимировна Артамонова (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), которая рассказала о терапевтических возможностях ингибитора протеинкиназ — капивасертиба (Акдайна®). Это единственный зарегистрированный селективный ингибитор АКТ, обладающий управляемым профилем безопасности с невысокой частотой отмены терапии по причине развития нежелательных явлений (НЯ).

Лекцию эксперта предварял небольшой видеоролик о преимуществах и механизме действия препарата со статистикой по проблеме РМЖ, который каждый год в мире уносит более шестисот

тысяч женских жизней. При этом до 50 % случаев ГР+ HER2- РМЖ характеризуется изменениями генов *PIK3CA*, *AKT* или потерей функции белка *PTEN*. Понимание механизмов канцерогенеза, связанного с наличием биологически активных мишеней, является определяющим в терапии РМЖ. Для *PIK3CA* и *AKT1* приоритетом является выявление активирующих мутаций в образцах опухолевой ткани. Если же говорить про белок-супрессор *PTEN*, то потеря его функции ведет к активации сигнального пути. В условиях дефицита *PTEN* возможна самостоятельная активация *AKT* без стимуляции со стороны *PI3K*.

В России зарегистрирован ряд препаратов, ингибирующих сигнальный путь, в том числе первый и единственный ингибитор *AKT* — капивасертиб. В отличие от других таргетных препаратов капивасертиб блокирует *AKT* — центральное и ключевое звено всего каскада сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR*, поэтому он эффективен не только при мутациях *PI3K*, но и при альтерациях *AKT* и *PTEN*, а также при ко-мутациях.

Елена Владимировна коснулась в своем докладе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы CAPItello-291. В него было включено 708 пациентов с ГР+ HER2- РМЖ (женщины в пре- и постменопаузе и мужчины), разделенных на две группы: исследовательскую (капивасертиб + фулвестрант) и контрольную (плацебо + фулвестрант). Первичная конечная точка была комбинированной: мВБП в общей популяции и популяции с альтерациями сигнального пути *AKT*.

В общей популяции медиана ВБП в группе «капивасертиб + фулвестрант» составила 7,2 месяца по сравнению с 3,6 месяца в контрольной группе, у пациентов с альтерациями в сигнальном пути *AKT* медиана ВБП в группе «капивасертиб + фулвестрант» составила 7,3 месяца по сравнению с 3,1 месяца в контрольной группе.

Задача любого исследования — оценка не только эффективности, но и переносимости терапии. Гипергликемия — это нежелательное явление, присущее всему классу ингибиторов сигнального пути, и поэтому, по словам Елены Владимировны, оно представляло особый интерес. По данным исследования CAPItello-291, применение капивасертиба приводило к развитию гипергликемии любой степени тяжести у ~17 % пациентов, однако в большинстве случаев гипергликемия не была тяжелой (1–2-й степени). Тяжелая гипергликемия (3-й степени тяжести и выше) встречалась всего лишь в 2,3 % случаев. Профессор Е.В. Артамонова еще раз сделала акцент на том, что капивасертиб (Акдайна®) — единственный зарегистрированный селективный ингибитор *AKT* с доказанной эффективностью после прогрессирования на гормональной терапии и с управляемым профилем безопасности.

Таким образом, в России препарат Акдайна® в комбинации с фулвестрантом применяется для лечения взрослых пациентов с диагнозом ГР+ HER2- мРМЖ с одной или несколькими альтерациями в генах *PIK3CA*, *AKT1* или *PTEN* после прогрессирования на фоне гормональной терапии.

НОВАЯ КЛАССИКА

О возможностях таргетной терапии пациентов с *BRCA*-ассоциированным РМЖ как о новой классике рассказала профессор Ирина Владимировна Колядина (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), остановившаяся на преимуществах применения олапариба (Линпарза®), который относится к классу *PARP*-ингибиторов, то есть ингибиторов поли(АДФ-рибозо)полимеразы. Препарат воздействует на клетки с мутациями в генах *BRCA1/2*, приводя к накоплению двунитевых разрывов ДНК и гибели опухолевых клеток.

Эффективность и безопасность терапии олапарибом по сравнению с плацебо в качестве адью-

вантной терапии пациентов с HER2-негативным ранним РМЖ высокого риска рецидива с мутацией в генах *BRCA1/2* изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании III фазы OlympiA. При этом статус опухоли у больных мог быть как гормонорецептор-положительным, так и тройным негативным. Ирина Владимировна отметила, что при применении олапариба в адьювантном режиме в течение 12 месяцев у пациентов наблюдалось снижение риска инвазивного заболевания или смерти на 35 % по сравнению с группой контроля.

Доказательная база применения препарата Линпарза® у пациентов с метастатическим РМЖ основывается на данных сравнительного клинического исследования III фазы OlympiAD, в котором изучалось лечение олапарибом по сравнению с терапией по выбору врача (ТВВ) у больных HER2-негативным мРМЖ с герминальными мутациями *BRCA1/2*. В исследование было включено 302 пациента, рандомизированных в соотношении 2 к 1 в группы, получавшие препарат Линпарза® и терапию по выбору врача соответственно. Первичной конечной точкой являлась ВБП, вторичными конечными точками были ОВ, ВБП2, ЧОО, качество жизни, безопасность и переносимость.

Согласно данным исследования OlympiAD, применение препарата Линпарза продемонстрировало статистически значимое снижение риска прогрессирования на 42 % по сравнению с ТВВ. На фоне терапии данным препаратом пациенты дольше жили без прогрессирования заболевания: мВБП в группе олапариба составила 7 месяцев против 4,2 мес в группе контроля.

Сегодня препарат Линпарза® зарегистрирован в России:

- в монотерапии метастатического HER2-РМЖ у взрослых пациентов с герминальными

мутациями в генах *BRCA*, ранее получавших неoadьювантную или адьювантную ХТ либо ХТ по поводу метастатического заболевания;

- для адьювантной терапии раннего HER2-РМЖ высокого риска у взрослых пациентов с мутациями в генах *BRCA*, ранее получавших неoadьювантную или адьювантную ХТ.

МНОГИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В конце симпозиума его модератор остановился на том, как переписывается сегодня терапия РМЖ. Перефразируя слова царя Соломона «Многие знания — многие печали», Николай Владимирович заявил, что многие знания — это многие возможности. Проблема HER2+ РМЖ существовала уже давно, но только трастузумаб дерукстекан ответил на вопрос «Что делать?», а не «Кто виноват?» Еще доклинические исследования показали: препарат обладает высокой проницаемостью через клеточные мембраны, что позволяет ему уничтожать как опухолевые клетки-мишени, так и окружающие их опухолевые клетки независимо от статуса HER2. Докладчик привел результаты исследования, включившего когорту пациентов с ГР- HER2-слабоположительным мРМЖ, в котором трастузумаб дерукстекан продемонстрировал преимущество в ВБП и ОВ более чем в 2 раза по сравнению с ХТ по выбору врача.

Профессор Н.В. Жуков также коснулся исследований эффективности комбинации капивасертиба (Акдайна®) с фулвестрантом, продемонстрировавшей двукратное увеличение ВБП как в общей популяции пациентов, так и в подгруппе с альтерациями сигнального пути *AKT*. Это тот случай, когда, по образному выражению Николая Владимировича, один препарат разрушает «всю ось зла». В целом же в палитре противоопухолевых препаратов сегодня достаточно красок, чтобы онколог мог рисовать с удовольствием и пользой для пациента!

НОВОСТИ

Вдох глубокий, руки шире: место АФН в терапии онкологических больных

◀ Окончание, начало на с. 1

7,9 года, у пациентов первой группы, занимавшихся ЛФК, показатель БРВ повысился на 28 %. Кроме того, произошло снижение частоты случаев отдаленных метастазов и развития вторичных опухолей, а ОВ увеличилась на 37 %.

Авторы исследования подчеркивают, что физические упражнения способны продлить жизнь пациентам, и сожалеют о том, что, в отличие от разработки и внедрения в клиническую практику новых противоопухолевых препаратов, попытки модификации образа жизни больных, будь то повышение их физической активности или меры по контролю массы тела, всегда сталкиваются с трудностями, хотя не требуют финансовых затрат. Аналогичные проблемы возникли и у эндокринологов при реализации программы профилактики сахарного диабета (СД) в США. Хотя она действует с начала 2000-х, когда в *New England Journal of Medicine* были опубликованы данные о том, что мероприятия по снижению веса уменьшают риск развития СД на 58 %, однако до сих пор лишь 5 % пациентов, имеющих право на бесплатную страховую поддержку, участвуют в структурированной программе снижения массы тела для профилактики СД. Не лучше обстоят дела в ЕС и России.

Авторы исследования CHALLENGE призывают коллег-онкологов со всей ответственностью отнестись к включению АФН в план лечения своих пациентов и перечисляют по пунктам, что необходимо для этого. Итак, для внедрения АФН в практику борьбы со злокачественными новообразованиями нужны:

- специально разработанные программы АФН в онкологии;
- обученные врачи ЛФК, специализирующиеся именно в онкологии;
- научно разработанные принципы подбора уровня физической нагрузки в зависимости от диагноза, стадии заболевания и состояния пациента;
- поведенческая помощь для поддержания приверженности активному образу жизни;
- включение ЛФК для онкологических пациентов в программы ОМС;
- статистика рентабельности финансирования ЛФК в онкологии с точки зрения влияния на выживаемость пациентов и другие показатели эффективности лечения.

Самое главное — не затягивать с включением ЛФК в стандарты лечения онкологических пациентов. Больным она нужна сегодня, а не через пару десятков лет.



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Издательский дом «АБВ-пресс» — специализированное медицинское издательство

Основан в 2006 году

Научная, справочная и методическая литература

в сотрудничестве с ведущими врачами РФ и экспертами в медицинской тематике

Печатные издания:

15 научно-практических рецензируемых журналов (ВАК и Scopus)

9 газет для врачей различных специальностей

- книги и монографии
- справочники
- клинические рекомендации
- методические указания

Цифровые медиа:

- <https://abvpress.ru/>
- <https://www.medvedomosti.media/>
- <https://netoncology.ru/>
- Мобильное приложение



<https://abvpress.ru>



abv@abvpress.ru

О чем говорят мужчины?

Взгляд представителей сильного пола на лечение рака молочной железы

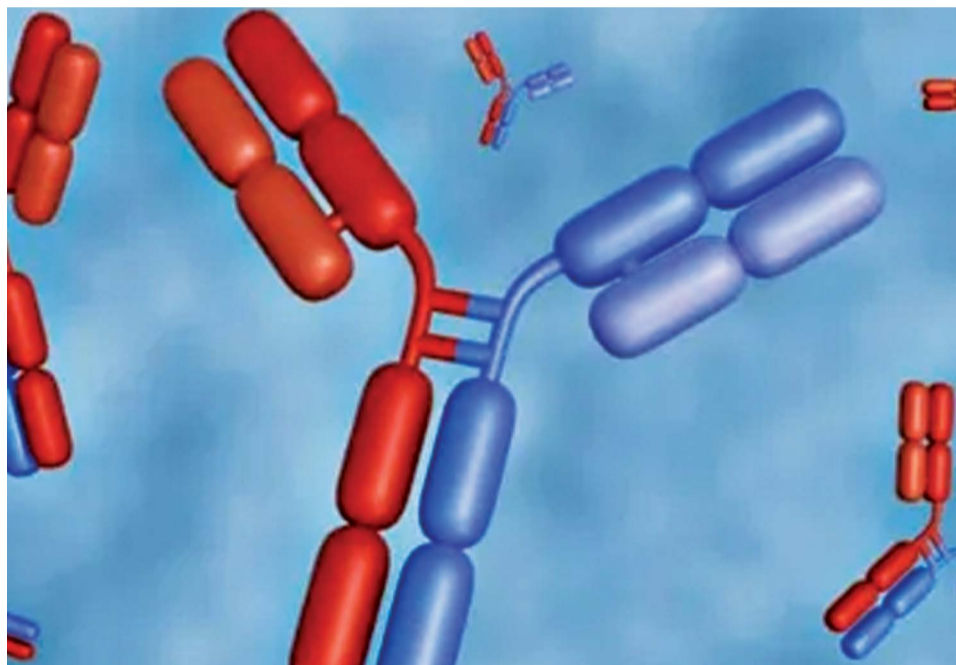
Под мужским углом зрения решили посмотреть на проблему рака молочной железы (РМЖ) эксперты, участвовавшие в сателлитном симпозиуме компании «Промомед», который прошел 12 декабря 2025 г., став одним из наиболее заметных и дискуссионных событий научной программы XXIX Российского онкологического конгресса.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Модератор симпозиума, доктор медицинских наук М.Ю. Федянин, зав. кафедрой онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», руководитель департамента науки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и службы химиотерапевтического лечения ММКЦ «Коммунарка», открыл мероприятие докладом «Перспективный взгляд. Будущее лекарственной терапии РМЖ». Михаил Юрьевич заявил, что его задача — сделать своеобразную подводку к выступлениям коллег, которые расскажут о трендах современной химиотерапии (ХТ) РМЖ и инновационных продуктах, появившихся в арсенале врачей в последние годы, а также признался, что его всегда интересовало, в какую сторону движется разработка перспективных препаратов в этой области. Подходы к терапии быстро меняются, лечение РМЖ становится все более персонализированным, учитывающим дополнительные характеристики конкретного пациента, а химиопрепараты — все более сложными с точки зрения структуры и технологичности производства, что не может не вызывать интерес.

Спикер предложил оценить возможности ХТ РМЖ в зависимости от его подтипа, заметив, что, например, в отношении люминального РМЖ предпринимаются попытки воздействия на уже известные мишени в разных линиях терапии (первой, второй, а также в рамках адъювантной терапии пациенток с люминальным HER2- РМЖ) ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6): «Движение здесь идет в направлении селективности препаратов, чтобы снизить токсичность ингибиторов CDK4/6. В доклинических экспериментах показано, что нежелательные явления гематологического характера в первую очередь реализуются за счет воздействия на CDK6, а противоопухолевый эффект — за счет CDK4. Поэтому стали появляться работы, демонстрирующие возможность создания селективных ингибиторов CDK4/6, показавшие высокую частоту (82 %) контроля болезни со значимым снижением гематологической и гастроинтестинальной токсичности. Это открывает новые возможности адъювантной терапии РМЖ при недостаточно выраженном эффекте, когда требуется длительное применение ингибиторов CDK4/6, но срок их использования ограничен токсичностью этих препаратов».

Другой подход — это воздействие на эстрогеновые рецепторы (ЭР) с помощью классических селективных антагонистов ЭР, селективных модуляторов, селективных деструкторов и деградеров, вызывающих убиквитин-зависимое расщепление ЭР, и т.д. Спикер привел пример новой молекулы, сославшись на результаты международного многоцентрового рандомизированного открытого активно контролируемого КИ III фазы EMERALD. Его авторы сравнивали эффектив-



Биспецифические антитела имеют вид рога

ность и безопасность препарата эласестрант (пероральный селективный деструктор РЭ) со стандартными вариантами лечения (фулвестрант или ингибитор ароматазы) у женщин и мужчин с люминальным HR+/HER2- распространенным РМЖ, у которых заболевание прогрессировало по крайней мере после одной линии эндокринной терапии. Хотя препарат не привел к значимому улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП) при первоначальной оценке результатов, последующий субанализ показал, что у пациентов с мутацией гена ЭР 1-го типа (*ESR1*) при терапии эласестрантом заметно улучшаются ВБП и общая выживаемость (ОВ).

Далее Михаил Юрьевич рассказал о КИ III фазы SERENA-6 другого препарата данного класса — камизестранта, в которое включили пациенток с HR+/HER2- распространенным РМЖ с мутацией *ESR1* без признаков рентгенологического прогрессирования на терапии ингибиторами CDK4/6 вместе с ингибиторами ароматазы. Больных рандомизировали на две группы: одна получала камизестрант с ингибитором CDK4/6, другая продолжила прежнюю терапию. Авторы обнаружили значимое улучшение медианы ВБП у пациенток 1-й группы — практически на 7 месяцев. «Данные по ОВ пока не получены, — сообщил М.Ю. Федянин, — но и уже имеющиеся результаты впечатляют. Это, наверное, одно из первых исследований, продемонстрировавших возможность всего по одному биомаркеру модифицировать лечение пациентки с РМЖ, добившись клинического успеха. Аналогичный эффект на ВБП у женщин с мутацией *ESR1* обнаружился и у деструктора РЭ имлунастранта».

Михаил Юрьевич признался, что больше всего его вдохновляет вариант воздействия на РЭ

с помощью деградеров (PROTAC), относящихся к так называемым молекулярным клеям (малым молекулам, способным связывать белки-мишени с внутриклеточными механизмами деградации). Изучение эффективности этих препаратов при РМЖ дошло уже до КИ III фазы, но сегодня ни в одной стране еще нет зарегистрированных препаратов данного класса.

Такие молекулы имеют в своем составе лиганд к РЭ и компонент, который притягивает убиквитин-зависимую лигазу, запускающую процесс протеолиза РЭ, причем вне зависимости от наличия мутации *ESR1*. Считалось, что такой механизм не будет зависеть от резистентности, связанной с возникновением вторичных мутаций. Однако это оказалось не так, хотя именно при РМЖ были получены первые позитивные результаты (улучшение ВБП, в том числе у пациентов с мутацией *ESR1*) в КИ III фазы эффективности и безопасности комбинации одного из подобных препаратов — вепдегестранта — и фулвестранта у пациенток с метастатическим HR+/HER2-РМЖ после одной-двух линий эндокринотерапии, одна из которых включала ингибиторы CDK4/6. Первичным критерием эффективности была ВБП больных с мутацией в гене *ESR1* и во всей группе пациенток. И если во всей группе ВБП значимо улучшить не удалось, то в группе *mESR1* относительный риск прогрессирования уменьшился на 49 %, медиана ВБП увеличилась с двух до пяти месяцев. После полученных результатов вепдегестрант был подан на регистрацию в FDA.

Еще один вариант воздействия на опухолевую клетку при РМЖ связан с другим механизмом возникновения резистентности, а именно с активацией сигнального пути PI3K/Akt. «Мы уже давно работаем с алпелисибом, —

сообщил докладчик. — Препарат спорный, довольно токсичный, но сейчас появляются ингибиторы PI3K/Akt нового поколения с меньшей токсичностью и большей эффективностью. В качестве примера можно привести капивасертиб — селективный ингибитор киназной активности всех трех изоформ Akt (протеинкиназы B), показавший эффективность в отношении ВБП при альтерациях в данном сигнальном пути у больных с HR+ распространенным РМЖ, в частности при мутации в гене *Akt*. При этом у нас еще есть ингибитор PI3K нового поколения инаволисиб, улучшивший медиану ОВ до 34 месяцев во 2-й и 3-й линиях терапии пациентов с распространенным РМЖ с мутацией в гене *PIK3CA*. Нет сомнений, что данный препарат найдет применение в клинической практике, но мне больше интересны совсем новые мишени, например KAT6 при люминальном РМЖ. Эта мишень играет роль в модификации работы ЭР, причем на уровне гистонов. Противоопухолевый эффект при ингибировании KAT6 реализуется в том числе у пациентов с РМЖ, получавших ранее ингибиторы CDK4/6. В КИ I фазы было две когорты больных, у которых препарат применялся в монотерапии либо в комбинации с фулвестрантом. В монотерапии, если опухоль уже была резистентна к ингибиторам CDK4/6, частота объективных ответов (ЧОО) оказалась небольшой — всего 11 %. Но при продолжении терапии комбинацией ингибитора KAT6 с фулвестрантом ЧОО достигла 30–40 % (в зависимости от линии лечения), а это уже немало».

Рассказывая о перспективных мишенях при лечении HER2+ РМЖ, Михаил Юрьевич остановился на новом гуманизованном биспецифическом моноклональном антителе (МАТ) под названием занидатамаб, направленном против двух неперекрывающихся доменов HER2. Хотя в монотерапии РМЖ занидатамаб показывал довольно скромные результаты, в комбинации с ХТ у больных, получавших ранее лечение анти-HER2-препаратами, он увеличил ЧОО до 40 %. «Однако и это еще не предел, — высказал уверенность М.Ю. Федянин. — Вы представляете, что будет, если к этому биспецифическому МАТ дополнительно “подвесить” химиопрепарат? Оказывается, такая молекула уже существует, а в качестве химиопрепарата в ней использован ингибитор топоизомеразы I. Приведу результаты небольшого исследования, показывающего, что применение такого препарата при HER2+ РМЖ дает достаточно высокую ЧОО, а именно 52 % с медианой ВБП 16 месяцев, — на уровне результатов лечения трастузумабом дерук-стеканом. Перспективным представляется также использование биспецифических МАТ вместе с конъюгированными химиопрепаратами при HER2-low-экспрессии (1+ или 2+) либо тройном негативном РМЖ. Такие молекулы уже изобретены, и их изучение очень интересно с точки зрения перспектив использования».

АРХИТЕКТУРА ПРОРЫВА

Член-корреспондент РАН Е.Н. Имянитов, руководитель референс-центра и отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург), в докладе «Глубокий взгляд на архитектуру прорыва. От молекулярной структуры к клинической эффективности» раскрыл взаимосвязь молекулярных механизмов инновационных препаратов, подробно остановившись на передовом биспецифическом конъюгате «антитело — лекарственное средство», производство которого в ближайшее время будет запущено в России.

Евгений Наумович напомнил, что при создании биспецифических иммуноконъюгатов

(биспецифических антител — БАТ) к анти-телу (АТ) с помощью специального линкера прикрепляют противоопухолевый препарат, чтобы доставить его в клетки злокачественного новообразования (ЗНО). HER2-конъюгаты выполняют двойное действие, с одной стороны, ингибируя сигнальный каскад, который запускает развитие опухоли при РМЖ, а с другой — доставляя цитотоксические препараты к злокачественным клеткам, экспрессирующим HER2. Цитотоксический препарат обычно обозначают английским словом *payload*, которое переводится и как «полезная нагрузка», и как «оружие» или «ударная часть» (два последних значения используются в лексиконе военных).

После соединения с рецептором на поверхности опухолевой клетки биспецифический конъюгат подвергается эндоцитозу с формированием внутриклеточного пузырька — эндосомы, которая затем сливается с лизосомой. Под действием лизосомальных ферментов происходит расщепление этого комплекса, и высвободившийся препарат поступает либо в цитоплазму, либо в ядро, где находится мишень. Высвобождаясь, препарат может повреждать окружающие клетки опухоли, которые не несут на себе мишени (ведь при HER2+ РМЖ злокачественных клеток с рецептором эпидермального фактора роста человека 2-го типа в составе опухоли может быть всего 10–30%). Таким образом осуществляется байстендер-эффект (от английского *bystander effect* — «эффект свидетеля», «эффект соседства»), позволяющий компенсировать гетерогенность опухолевых клеток. Прогресс в создании подобных конъюгатов идет в направлении выбора правильных АТ и линкеров, а также, что особенно важно, в направлении расширения спектра прикрепляемых к антителам цитостатиков.

Первое поколение подобных препаратов разрабатывалось, по сути, в качестве прототипов на основе мышиных АТ. Когда же стали использовать гуманизированные или человеческие антитела, которые были стабильны в организме, выяснилось, что далеко не каждый цитостатик можно прикрепить к этому каркасу. Вторым поколением конъюгатов стали ингибиторы микротрубочек, но у них существовали свои ограничения: противоопухолевые препараты в таком тандеме не могут высвободиться и воздействовать на соседние клетки, то есть не обладают эффектом байстендера. Зато этот эффект имеется у следующего поколения конъюгатов на основе ингибиторов топоизомеразы I (иринотекана).

«Идеальная мишень», — объяснил Евгений Наумович, — это еще и онкоген, но онкогенные специфические мишени встречаются достаточно редко, поэтому мы вынуждены применять другой подход: не нужно, чтобы рецептор выступал в роли драйвера опухолевого роста, достаточно, чтобы он просто был на поверхности клетки. В этом случае можно использовать конъюгаты не только при гиперэкспрессии HER2, но и при HER2-low, когда рецептор не стимулирует опухолевый рост, а просто присутствует на опухолевой клетке, выступая в роли приманки».

Новейшим поколением конъюгатов стали БАТ, распознающие две мишени. Это может быть простая смесь двух антител, однако сегодня стали появляться препараты, представляющие собой одно антитело, которое за счет генноинженерных манипуляций распознает два разных рецептора. К таким препаратам, например, относится амивантамаб — человеческое БАТ к рецепторам EGFR и cMet.

Преимущество биспецифических антител — в оптимизации расходов на их создание: использование таких препаратов снижает стоимость разработки и исследований по сравнению с комбинированной терапией двумя моноспецифическими антителами

Процесс создания БАТ достаточно сложный. Необходимо разработать структуру связывания тех участков, которые будут распознавать антигены, а также найти способ оптимально прикрепить к этой молекулярной структуре противоопухолевый препарат, выделив для этого определенный сайт на антителе. При этом нужно иметь в виду, что не каждый такой препарат способен сохранить противоопухолевые свойства, пройдя через агрессивную среду лизосом. Трудность состоит еще и в том, чтобы данная реакция (соединение препарата с АТ) была контролируемой и соотношение препарата на каждую молекулу было одинаковым: это важно для воспроизводимости эффекта.

«Сейчас такие БАТ представляют собой достаточно гетерогенные смеси, — сообщил спикер, — и, вопреки ожиданиям, мы видим достаточно высокую токсичность. Это связано с тем, что примерно лишь одна тысячная всего количества введенного препарата действительно доставляется в клетки опухоли, а вся остальная доза циркулирует в кровотоке, оказывая токсическое воздействие на организм. Отсюда идеи создания условно активированных антител, которые приводятся в действие с помощью тепла или ультрафиолета, чтобы сочетать локальное и системное влияние на клетки опухоли. Разработка адекватных линкеров — особенно трудная задача, потому что, с одной стороны, следует убедиться, что данный комплекс не будет распадаться в кровотоке, а с другой, необходимо быть уверенными, что его распад в клетке будет носить контролируемый характер».

Один из вариантов применения БАТ — привлечение иммунных клеток к подлежащим уничтожению клеткам опухоли: в этом случае БАТ выступает в качестве «мостика» между злокачественной клеткой, выставившей на поверхность мишень, и иммунной клеткой. Например, таким образом можно привлекать к опухолевым клеткам натуральные киллеры (NK) — цитотоксические лимфоциты.

Далее Евгений Наумович обратился к характеристикам нового перспективного биспецифического конъюгата «антитело — лекарственное средство», которое не имеет пока собственного наименования и обозначается аббревиатурой TQB2102. Препарат включен в план рандомизированных клинических исследований (китайских и российских), в которых эффективность и безопасность TQB2102 сравнивают с трастузумабом эмтанзином у пациенток с HER2+ РМЖ. Хотя эти работы пока находятся на ранних этапах, исследуемый препарат уже продемонстрировал свою эффективность и безопасность,

в частности в рандомизированном открытом многоцентровом исследовании II фазы неoadъювантного назначения TQB2102 при местно-распространенном или раннем РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Авторы исследования пришли к выводу, что суперсовременная высокотехнологичная структура уникальной молекулы TQB2102, нацеленной на два участка HER2, открывает новые возможности в терапии РМЖ.

«Помните обоснование совместного применения гуманизированных моноклональных АТ пертузумаба и трастузумаба? — обратился спикер к аудитории. — Оно заключалось в том, что два антитела — лучше, чем одно. И действительно, исследования показали, что эти два препарата, нацеленные на разные участки HER2, улучшают выживаемость женщин с HER2+ РМЖ. Теперь же вместо двух моноспецифических антител появляется возможность использовать одно биспецифическое».

К преимуществам БАТ перед моноспецифическими АТ можно отнести:

- усиление терапевтического эффекта — БАТ направляют специфические эффекторные клетки иммунной системы к опухолевым клеткам-мишеням, усиливая их цитотоксичность;
- большую специфичность связывания — БАТ, как уже говорилось выше, взаимодействуют с двумя различными поверхностными антигенами, создавая возможность одновременной блокировки двух различных путей патогенеза;
- оптимизацию расходов на создание препарата — использование БАТ позволяет снизить стоимость разработки и клинических исследований по сравнению с комбинированной терапией двумя моноспецифическими препаратами.

СОВРЕМЕННАЯ КОМБИНАЦИЯ

Кандидат медицинских наук Д.Л. Строяковский, зав. отделением химиотерапии ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», поделился опытом использования современных схем терапии в докладе «Современный взгляд на лечение пациентов с люминальным РМЖ». Данный тип РМЖ, при котором на клетках опухоли присутствуют рецепторы эстрогена и прогестерона, наиболее часто встречается в онкоматематической практике (70 % всех случаев РМЖ) и, по существующему мнению, в целом неплохо поддается лечению, хотя и не всегда. Например, при люминальном HER2- РМЖ онкологу нередко приходится сталкиваться с прогрессированием заболевания, которое может произойти через 5–10 и даже 20 лет после, казалось бы, полного излечения от РМЖ. Так, например, при долгосрочном наблюдении у 26–37 % пациенток со II стадией люминального HER2- РМЖ разовьется прогрессирование. На III стадии заболевания эта цифра достигает почти 60 %.

При лечении люминального РМЖ используют разные группы препаратов: антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, ингибиторы CDK 4/6 и т.д. Какие же схемы терапии следует рассматривать как наиболее эффективные на современном этапе? Даниил Львович остановился на результатах DAWNA-1 — мультицентрового рандомизированного исследования III фазы, запущенного в Китае 25 июня 2019 года, чтобы изучить эффективность комбинации ингибитора CDK4/6 далцициклиба (SHR6390) с антагонистом эстрогеновых рецепторов (ЭР) фулвестрантом по сравнению с терапией фулвестрантом с плацебо во второй и последующих линиях терапии HR+/HER2- местнораспространенного или метастатического РМЖ у пациенток в постменопаузе, которые

Окончание на с. 16 ▶



ГРУППА КОМПАНИЙ «ПРОМОМЕД» В ОНКОЛОГИИ ЭТО:

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

10% оборота компании — ежегодные вложения в исследования и разработки

> 45 регистрационных удостоверений в онкологическом портфеле компании

> 30 лекарственных средств для терапии онкологических заболеваний в коммерческом доступе

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

30% разрабатываемой продукции — инновационные препараты

Полный цикл фармацевтического производства — от молекулы до готовой лекарственной формы

Высокое качество продукции, соответствующее стандартам GMP

ПРОМОМЕД

СООБЩИТЬ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ ЯВЛЕНИИ ИЛИ ЗАДАТЬ ВОПРОС МОЖНО ОДНИМ ИЗ СЛЕДУЮЩИХ СПОСОБОВ:

Позвонить по телефону «горячей линии» Фармаконадзор: 8 (800) 222-95-63

Заполнить форму на сайте <https://promomed.ru/services/farmakonadzor>

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

Горячая линия поддержки в Телеграм



ООО «ПРОМОМЕД РУС»
Россия, г. Москва, 129090
Проект Мира, д. 13 стр. 1
+7 (495) 640-25-28
reception@promomed.pro

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ONC-GEN-030

Реклама

О чем говорят мужчины?

Взгляд представителей сильного пола на лечение рака молочной железы

◀ Окончание, начало на с. 14

прогрессировали на эндокринной терапии и получили не более одной предыдущей линии ХТ по поводу рецидивного или метастатического заболевания.

Подавляющее большинство включенных в исследование больных (n = 361) получали ранее гормонотерапию (ингибитор ароматазы или тамоксифен, либо комбинация ингибитора ароматазы с тамоксифеном, либо переключение с ингибитора ароматазы на тамоксифен и наоборот). Большинство участниц КИ также получили ранее адъювантную или неоадъювантную ХТ. Спикер обратил внимание на то, что китайские пациентки прошли через так называемую резервную ХТ, отнеся данную формулировку к трудностям перевода: «Видимо, эти больные получали ХТ в качестве 1-й линии лечения метастатического РМЖ». Примерно у 20–25 % пациенток клетки опухоли оказались прогестерон-негативными. «Эти женщины, — напомнил Даниил Львович, — имеют худший прогноз, и результаты их лечения несколько хуже, чем у пациенток, в чьих опухолевых клетках оба рецептора (к эстрогену и прогестерону) позитивны».

Пациентки были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы «далпициклиб + фулвестрант» (n = 241) и «плацебо + фулвестрант» (n = 120). Первичной конечной точкой исследования была медиана ВБП, составившая 7,2 месяца в группе монотерапии фулвестрантом и удвоившаяся в группе пациенток, получавших комбинацию фулвестранта с далпициклибом (15,7 месяца). Риск прогрессирования или смерти в группе далпициклиба был на 58 % ниже по сравнению с группой плацебо. ЧОО в группе далпициклиба равнялась 27 %, в группе монотерапии фулвестрантом — 20 %. Риск начала первой последующей ХТ в группе далпициклиба был снижен на 53 % по сравнению с группой плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями (степень III–IV) в группе далпи-

циклиба оказались нейтропения (84,2 %) и лейкопения (62,1 %).

Комбинация далпициклиба с фулвестрантом достоверно улучшает ВБП по сравнению с монотерапией фулвестрантом во 2-й и последующей линиях гормонотерапии метастатического HR+/HER2- РМЖ, а значит, может быть рассмотрена в качестве нового варианта лечения пациенток с данным типом опухоли, которые прогрессировали на предыдущей эндокринной терапии.

Даниил Львович обратил внимание на подгрупповой анализ исследования, показавший, что достоверные различия наблюдались во всех подгруппах, кроме пациенток с гормонорезистентным РМЖ (прогрессирование на предыдущей линии гормонотерапии в сроки менее 6 месяцев) и получивших ранее ХТ. Докладчик сказал, что этот результат ожидаем, и объяснил его так: «Мы прекрасно знаем: если больной ранее получал лечение по поводу метастатического процесса ингибитором ароматазы, опухоль является вторично гормонорезистентной. А что такое вторичная гор-

монорезистентность? Это две возможные ситуации. Первая — прогрессирование эстроген-положительного РМЖ на фоне адъювантной гормонотерапии после первых двух лет ее применения или в первый год после окончания терапии. Вторая — прогрессирование заболевания у больных с метастатическим люминальным РМЖ после 6 месяцев от начала эндокринотерапии (ЭТ). Больные, у которых прогрессирование произошло в срок до 6 месяцев ЭТ, считаются первично гормонорезистентными, отсюда и отсутствие достоверных различий в данной подгруппе больных. Гормонорезистентные пациенты, по всей видимости, не выигрывают от применения фулвестранта с ингибиторами CDK4/6, что было показано и в других исследованиях. Нам важно, чтобы у больных РМЖ работали оба компонента лечения: и гормонотерапия, и ингибиторы CDK4/6. Если гормонотерапия не дает эффекта, то один только ингибитор CDK4/6, по всей видимости, действует не очень сильно. Например, в исследовании эффективности палбоциклиба PALOMA-3 гормонорефрактерные больные даже несколько проиграли в ОВ по сравнению с пациентами на монотерапии».

Симпозиум завершился оживленной дискуссией экспертов о ближайшем будущем терапии люминального РМЖ, причем особое внимание в этом обмене мнениями было уделено роли междисциплинарного сотрудничества и внедрению отечественных инноваций в клиническую практику.

Биспецифические антитела используют для привлечения иммунных клеток к подлежащим уничтожению клеткам опухоли: тогда биспецифическое антитело становится мостиком между иммунной и злокачественной клеткой, несущей мишень

ЗАДАЧА НА ПЕРСПЕКТИВУ

ASCO — 2025: тихая эпидемия, или

Как мы будем побеждать рак мочевого пузыря в 2045 году

◀ Окончание, начало на с. 1

Индивидуализация лечения и факторы прогноза

- Анализ EV-302 показывает, что снижение дозы препаратов EV + P может улучшить исходы лечения, что свидетельствует о важности мониторинга и коррекции дозы, особенно у пожилых пациентов.
- Эффективность EV + P сохраняется при различных локализациях опухоли, что позволяет адаптировать лечение к конкретным потребностям пациента.
- Наличие кожных реакций на терапию EV + P связано со статистически значимым улучшением ОВ, что говорит о необходимости мониторинга побочных эффектов.

Потенциал для дальнейших исследований и оптимизации лечения

- Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной роли иммунотерапии на предоперационном этапе (например, только для пациентов без pCR).
- Следует изучить механизмы устойчивости к терапии и разработать новые стратегии для пациентов с прогрессированием после лечения EV + P.

- Требуются более масштабные исследования для подтверждения эффективности и безопасности новых комбинаций, таких как диситазумаб ведотин и торипалимаб.

Для решения проблемы РМП искусственный интеллект может быть использован:

- при анализе больших массивов данных, полученных в клинических исследованиях, для выявления факторов, влияющих на прогноз заболевания, и предсказания ответа на терапию;
- в разработке новых препаратов и их комбинаций, а также в оптимизации режимов дозирования для минимизации токсичности и повышения эффективности;
- для мониторинга состояния пациентов и раннего выявления признаков прогрессирования заболевания, что позволит своевременно корректировать лечение и улучшать его результаты.

Задав ИИ вопросы о том, как будут выглядеть через 10 лет диагностика и лечение МИРМП, мы усреднили и систематизировали ответы:

- Генетическое и молекулярное профилирование опухолей станет стандартом. Лечение будет подбираться индивидуально, на основе мутаций, экспрессии белков, характеристик микроРНК и других биомаркеров конкретной опухоли. Это повысит эффективность терапии и снизит побочные эффекты.
- Сейчас уже используются ингибиторы контрольных точек (например, анти-PD-1, анти-PD-L1). В будущем появятся более специфические иммунопрепараты, вакцины против опухолей, варианты Т-клеточной терапии (например, CAR-T), адаптированные для солидных опухолей, включая РМП.
- Технологии CRISPR и другие методы будут применяться для коррекции мутаций в клетках мочевого пузыря или усиления иммунного ответа против опухоли.
- Наночастицы будут точно доставлять химиопрепараты или генные агенты непосредственно в опухолевые клетки, минимизируя воздействие на здоровые ткани.
- Вместо цистоскопии и инвазивных биопсий будут использоваться анализы кро-

ви и мочи для выявления циркулирующей ДНК опухоли и мониторинга ответа на лечение.

- Расширятся возможности по избежанию радикальной цистэктомии — например, за счет комбинации локальной терапии, иммунотерапии и высокоточной радиотерапии.
- ИИ будет активно использоваться для диагностики, прогнозирования течения заболевания, подбора схем лечения и мониторинга эффективности.

На первый взгляд кажется, что ответы ИИ достаточно обтекаемы и не вносят большого вклада в борьбу с РМП. Однако кибераналитика позволяет выиграть время, чтобы уделить больше внимания пациенту, учитывая, какой объем информации, данных исследований по контролю всех рисков и методов лечения будет стратифицирован за какие-то двадцать лет.

Несмотря на сложные эпидемиологические прогнозы, оптимизм в отношении эффективности будущего лечения РМП вполне обоснован. Прогресс в иммунологии и молекулярной биологии, а также активное внедрение персонализированных подходов к терапии позволяют надеяться на существенное улучшение результатов лечения РМП и уменьшение риска инвалидизации пациентов, которым показана радикальная цистэктомия.

Онкология Сегодня
№ 4 (64) 2025

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР: Баходур Шарифович Камолов
РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Н.В. Жуков, д.м.н.
Шеф-редактор: Б.Ш. Камолов, к.м.н.

Руководитель проекта:
О.А. Строковская
Выпускающий редактор:
И.В. Ковалева

Корректор: И.Г. Бурд
Дизайн и верстка: Е.В. Степанова
Директор по рекламе: К.Ю. Петренко
PETRENKO@ABVPRESS.RU

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15.
Тел.: +7 (499) 929-96-19.
E-MAIL: ABV@ABVPRESS.RU WWW.ABVPRESS.RU

ПЕЧАТЬ
ООО «Типография».
Юридический адрес: 115088, г. Москва, вн.тер.г. Муниципальный округ Южнопортовый, ул Шарикоподшипниковская, д. 13, стр. 3
Тираж 5000 экз. Заказ № 26-0079

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
ГАЗЕТА ЗАРЕГИСТРИРОВАНА ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБОЙ ПО НАДЗОРУ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ, СВЯЗИ И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.
КАТЕГОРИЧЕСКИ ЗАПРЕЩАЕТСЯ ПОЛНАЯ ИЛИ ЧАСТИЧНАЯ ПЕРЕПЕЧАТКА МАТЕРИАЛОВ БЕЗ ОФИЦИАЛЬНОГО СОГЛАСИЯ РЕДАКЦИИ. МНЕНИЕ РЕДАКЦИИ МОЖЕТ НЕ СОВПАДАТЬ С МНЕНИЕМ АВТОРОВ. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕКЛАМНЫХ ОБЪЯВЛЕНИЙ НЕСУТ РЕКЛАМОДАТЕЛИ.