



Применение дженериков трастузумаба при лечении рака молочной железы

Лозовая Т. С., Букреев Е. Д., Пурэвдорж И. Н., Галиулин Д. Р., Масленникова А. А.

ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет»,
Иркутск, Российская Федерация

Аннотация

Проведён анализ применения дженериков трастузумаба в лечении рака молочной железы (РМЖ) и их значимости в современной медицине и биотехнологии. Статистика заболевания РМЖ в РФ показывает стабильный рост обнаружения данного вида онкологии с 2011 года по настоящее время. В связи с этим увеличивается потребность в новых и более эффективных методах лечения. В современной медицине всё чаще используют дженерики, стоимость которых значительно ниже оригинального препарата, а их применение не оказывает отрицательного действия на эффективность лечения. Проведён сравнительный анализ существующих методов лечения, таких как химиотерапия, хирургическое вмешательство и таргетная терапия с использованием моноклональных антител. Выявлен дефицит препаратов на основе трастузумаба на российском фармацевтическом рынке на основе обширного анализа статистических данных, цен на препараты и объёмов закупок, что позволяет сделать вывод о целесообразности использования дженериков трастузумаба в лечении РМЖ для снижения экономической нагрузки на здравоохранение и повышения доступности лечения. Результаты анализа могут быть использованы в качестве обоснования необходимости наращивания производства отечественных дженериков для лечения РМЖ.

Ключевые слова: дженерики; трастузумаб; рак молочной железы; моноклональные антитела

Для цитирования: Лозовая Т. С., Букреев Е. Д., Пурэвдорж И. Н., Галиулин Д. Р., Масленникова А. А. Применение дженериков трастузумаба при лечении рака молочной железы. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(2) [Принято в печать]. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0085>. EDN: CMGMNZ.

Use of generic trastuzumab for treating breast cancer

Tatyana S. Lozovaya, Egor D. Bukreev, Inna N. Purevdorzh, Daniil R. Galiulin, Anna A. Maslennikova

Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, Russian Federation

Abstract

This article analyzes the use of the generic drugs trastuzumab for treating breast cancer and their importance in modern medicine and biotechnology. Statistics on breast cancer in the Russian Federation show a steady increase in the detection of this type of cancer from 2011 to the present. As a result, the need for new and more effective treatment methods is increasing. In modern medicine, generic drugs are increasingly used, the cost of which is significantly lower than the original drug, and their use does not have a negative effect on the effectiveness of treatment. A comparative analysis of existing treatment methods, such as chemotherapy, surgery, and targeted therapy using monoclonal antibodies, was carried out. A deficit of trastuzumab-based drugs on the Russian market was identified based on an extensive analysis of statistical data, drug prices and purchase volumes, which allowed us to conclude that it is advisable to use generics of trastuzumab in the treatment of breast cancer to reduce the economic burden on healthcare and increase the availability of treatment. The results of the analyze can be used as a justification for the need to increase the production of domestic generics for the treatment of breast cancer.

Keywords: generic drugs; trastuzumab; breast cancer; monoclonal antibodies

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ DRUGS UTILIZATION RESEARCH

For citation: Lozovaya TS, Bukreev ED, Purevdorzh IN, Galiulin DR, Maslennikova AA. Use of generic trastuzumab for treating breast cancer. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2025;3(2) [In print] (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0085>. EDN: CMGMNZ.

Введение / Introduction

Иммунная система человека защищает организм от чужеродных объектов — антигенов — различным образом, в том числе с помощью образования антител, которые представляют собой особые белки, которые прикрепляются к антигену, позволяя другим компонентам иммунной системы обнаруживать и уничтожать чужеродные и опасные объекты [1].

Моноклональные антитела (mAb) — это антитела, экспрессируемые из идентичных иммунных клеток, которые могут быть произведены в промышленных масштабах с использованием клеточных технологий. Эти искусственно созданные белки являются мощным инструментом в лечении и профилактике многих заболеваний. Они специфически действуют только на ту мишень, против которой были созданы, например, против раковых клеток молочной железы [2].

После получения лицензии на первое лекарственное средство на основе трастузумаба, миллионы людей получили пользу от терапии препаратами на его основе. Они безопасным образом и очень эффективно предотвращают риск развития осложнений в ходе курса лечения [3].

Основными компаниями, производящими препараты на основе трастузумаба, являются: Roche, Genentech, Pfizer, Novartis [4].

В настоящий момент доступ к лечению препаратами на основе mAb серьезно ограничен во многих странах. Сегодня рынок моноклональных антител развивается только в странах с высоким уровнем развития медицины. В странах с низким уровнем развития медицины применение данных препаратов либо полностью отсутствует, либо крайне ограничено, в связи с их высокой стоимостью в сравнении с другими формами лечения различных заболеваний.

На сегодняшний день всё чаще прибегают к использованию дженериков трастузумаба с не меньшей эффективностью по сравнению с оригинальным препаратом, но со значительно меньшей стоимости полного курса препаратов [5].

Цель работы / Objective

Целью данной работы являлась оценка возможности замены оригинального препарата с международным непатентованным наименованием трастузумаб на препарат отечественного производства для снижения стоимости и повышения доступности лечения рака молочной железы.

Статистика заболеваемости раком молочной железы / Breast cancer incidence statistics

Рак молочной железы (РМЖ) — это заболевание, при котором патологические клетки в тканях молочной железы начинают бесконтрольно делиться и образуют опухоль. При отсутствии лечения опухоль может распространиться на другие участки тела и привести к смерти пациентов [6].

По данным ВОЗ в 2022 году данный вид рака находился на втором месте по случаям выявления среди всех онкологических заболеваний и был обнаружен у 2,3 млн женщин по всему миру [7]. В 2023 году в России было выявлено 77 тыс. случаев заболевания РМЖ, из них 76 тыс. — у женщин, 1 тыс. — у мужчин. Большинство случаев заболевания были диагностированы на ранних стадиях течения болезни. Заболеванию подвержены, в основном, женщины в возрасте от 52 до 71 года; средний возраст заболевания РМЖ — 61 год [8].

По смертности РМЖ в мире занимает четвертое место среди всех видов онкологических заболеваний. В структуре смертности женщин в России наибольшую долю занимает РМЖ (15,8%). Для сравнения, оставшуюся часть занимают злокачественные опухоли ободочной кишки (10,0%), желудка (7,9%), поджелудочной железы (7,8%), трахеи, бронхов,

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ DRUGS UTILIZATION RESEARCH

лёгкого (7,3%), прямой кишки (5,8%), яичника (5,6%), тела матки (5,2%), лимфатической и кровотворной ткани (5,2%) и шейки матки (4,5%) [9].

По данным Росстата с 2011 по 2023 год, количество новых случаев заболевания (абсолютный показатель), неуклонно росло: в 2012 г. — 2,6%, 2013 г. — 2,84%, 2014 г. — 7,19 %, 2017 г. — 2,94 %, 2021 г. — 7,3%, 2023 г. — 12,74%. Абсолютный прирост с 2011 (57534 чел.) по 2023 год (77000 чел.) составил 33,83% [9].

Сравнение существующих методов лечения РМЖ / Comparison of existing breast cancer treatments

Как правило, у пациентов с диагностированным РМЖ подбор курса лечения и основных процедур назначается исходя из стадии, на которой было обнаружено заболевание, и тест-результата на гормональный рецептор. Более новые методы молекулярной диагностики заболевания направлены на выявление прогностических маркеров, активатора урокиназы плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1. Данные методы позволяют прогнозировать положительный эффект от лечения, поведение рака в ходе лечения и общую токсичность курса [10].

Ранее в качестве лечения применялась радикальная мастэктомия, без возможности сохранения отдельных зон, свободных от опухоли. Сегодня вектор лечения смещён в сторону сохранения большей части здоровых тканей молочной железы на начальных стадиях заболевания. Последующее лечение основано на применении лучевой терапии с целью с уменьшения местного рецидива и увеличения продолжительности жизни пациента.

Химиотерапия является стандартным вариантом лечения заболевания при отрицательном результате на гормональный рецептор, нежели при положительном, принося более весомые результаты. При назначении учитываются возрастные данные и наличие сопутствующих заболеваний. Как правило, токсическое действие химиотерапии обуславливается комплексным влиянием на целевые и близлежащие клетки организма, направленным на повреждение генома и аппарат деления опухолевых клеток. Раковые клетки быстро приобретают резистентность к противоопухолевым препаратам и снижают эффективность дальнейшего лечения [11].

Эндокринные методы лечения по типу селективных модуляторов рецепторов эстрогена (SERM), ингибиторы ароматазы и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона направлены на полное ингибирование процесса стимуляции чувствительной к эстрогену опухоли. Как и в случае с химиотерапией, данные методы лечения мало эффективны при отсутствии гормональных рецепторов [12].

На основе статистических данных исследования протоонкогена HER-2/neu, при РМЖ и раке яичников человека примерно в 20-30% случаев на ранних стадиях наблюдается избыточная экспрессия гена ERBB2. В этом случае наиболее эффективным способом лечения является относительно новая технология таргетной терапии на основе mAb препарата трастузумаб в комплексе с химиотерапией антрациклинами и паклитакселом, либо без них. Данное комплексное лечение значительно повышает шансы на своевременный иммунный ответ организма [10, 13].

На сегодняшний день отсутствуют исследования, которые подтверждают малую эффективность дженериков, производимых в соответствии со стандартами GMP, по сравнению с оригинальным препаратом на основе трастузумаба. Весомая разница наблюдается исключительно в стоимости и объёме препаратов, в зависимости от производителя.

Потребности в препаратах на основе трастузумаба / Requirements for drugs based on trastuzumab

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ DRUGS UTILIZATION RESEARCH

Трастузумаб — один из самых покупаемых госзаказчиками препаратов для лечения РМЖ. Основными производителями препарата в России выступают «БИОКАД» и «Р-Фарм» [14].

С начала сентября 2022 года пациенты с онкологическими заболеваниями регулярно сообщают о нехватке примерно полутора десятков необходимых им препаратов. Так, через всероссийскую горячую линию помощи онкологическим больным «Ясное утро» пациенты наиболее часто ищут препараты «Золадекс», «Ластет», «Капецитабин», в том числе и «Трастузумаб» [15].

Основной причиной нехватки является неэффективное планирование закупок в регионах. Потребности в лекарственных средствах оцениваются заказчиками на основе закупок прошлых лет вместо данных по росту заболеваемости (см. таблицу).

Таблица. Теоретическая потребность населения в трастузумабе в метрических тоннах (MT) для впервые в жизни установленных диагнозов [16]
Table 1. Theoretical population demand for trastuzumab in metric tons (MT) for first-time diagnoses [16]

Год	Грубые показатели на 100 тыс. населения	Предположительные дозы на 1 год терапии	Требования к продукту/пользователей/год (MT)
2011	74,87	Трастузумаб Доза 2 мг/кг: 1 раз в 3 недели Средняя масса человека 79 кг	0,5678
2012	76,74		0,582
2013	78,80		0,5976
2014	82,99		0,6294
2015	84,79		0,6431
2016	87,09		0,6601
2017	89,60		0,6795
2018	89,79		0,6810
2019	93,98		0,7127
2020	82,77		0,6277
2021	89,25		0,6769
2022	_*		_*
2023	98,58		0,7476

Примечание: * — данные отсутствуют.

Note: * — no data available.

По данным заболеваемости за 2020 г. были рассчитаны метрические тонны требуемого препарата для лечения. Так, в 2020 году теоретический объём закупки трастузумаба должен был составить 0,6277 метрических тонны в год на 100 тыс. населения.

Объём закупок препаратов на основе трастузумаба в 2020 г., по данным Headway Company, составил 7,4 млрд рублей. Минимальная стоимость такого препарата от «БИОКАД» составила 17 тыс. руб. за упаковку 100 мг, а самая высокая цена оригинального препарата от «Р-Фарм» — 69 тыс. руб. за упаковку 100 мг. Если брать в расчёт сумму закупки и цену препарата за 17 тыс. руб., то объём приобретённого препарата составил 0,0275 метрических тонн в год [14].

При закупке государством препарата от «БИОКАД» на 100 тыс. пациентов приобретённый объём составил на 0,6 тонн меньше от теоретически необходимого значения.

Исходя из глобальных исследований ВОЗ, количество онкологически больных, в том числе РМЖ, будет ежегодно расти.

Вследствие этого, спрос на лечение препаратами на основе трастузумаба также будет увеличиваться, а производимые дженерики отечественного производства будут уменьшать дефицит данных препаратов в России, и также снизят общую стоимость лечения.

**Сравнение стоимости курса лечения оригинальным препаратом и дженериком /
Comparison of the cost of a course of treatment with an original drug and a generic**

Выбор дозировки препарата решается непосредственно лечащим врачом и только в индивидуальном порядке, в зависимости от тяжести заболевания и теста на потенциальные побочные эффекты лекарственного средства для данного пациента. В общем случае препарат назначается в дозировке 3,6 мг/кг массы тела, в виде внутривенных инъекций раз в 3 недели [10].

Значительную роль в лечении заболеваний играет стоимость лечения. В зависимости от происхождения препарата его стоимость и объём могут значительно варьировать. Наибольшей стоимостью среди mAb для лечения РМЖ обладает оригинальный препарат Кадсила (компания Roche, 100 мг/уп.) — 105 725 руб. На отечественном рынке основным лекарственным средством на основе mAb против РМЖ является трастузумаб (компания «БИОКАД», 440 мг/уп.) — 60 164 руб.

Годовую потребность и предварительную стоимость курса лечения каждым из препаратов для пациента с массой тела 79 кг возможно определить следующим образом. Единоразовая доза лекарственного средства, находящаяся в пакете объёмом 250 мл с содержанием 0,9% натрия хлорида, рассчитывается следующим образом: масса тела (кг) умножается на назначенную специалистом дозу 2 мг/кг и делится на объём концентрированного раствора при первичном разведении 21 мг/мл. Получается 13,5 мл, что в пересчёте на сухую массу препарата составляет 288,4 мг/дозу [17]. В течение года пациенту будет введено 17 инъекций. То есть, требуемый объём препарата составляет 4 902,8 мг/курс, с учётом того, что на каждую процедуру инфузионной терапии требуется новая упаковка препарата.

Таким образом, с учётом объёма и стоимости препаратов полный курс лечения оригинальным препаратом из 51 упаковки будет иметь стоимость 5,392 млн рублей, а полный курс на основе отечественного аналога из 17 упаковок, составит 1,022 млн рублей.

В итоге, стоимость годового курса лечения оригинальным препаратом в 5,3 раз дороже, чем с применением отечественного аналога. Увеличение производственных мощностей позволило бы сэкономить денежные средства на закупку препаратов на основе mAb для лечения РМЖ и обеспечить необходимый объём продукции, тем самым повысив уровень доступности таргетного лечения для населения России [17].

Заключение / Conclusion

С ростом заболеваемости РМЖ ежегодно будет наблюдаться спрос на оригинальный препарат. В случае наличия на внутреннем фармацевтическом рынке РФ дженерика на основе трастузумаба с не меньшей эффективностью по сравнению с оригинальным препаратом, но при этом со значительно меньшей стоимостью, существует возможность полного перехода на отечественный аналог при составлении курса лечения для пациентов с диагнозом РМЖ.

Вследствие этого, рациональным решением является наращивание мощности производства дженерика трастузумаба на базе существующих предприятий, с целью повышения доступности данного препарата на отечественном фармацевтическом рынке и снижения стоимости для потенциальных покупателей в лице государственных учреждений соответствующего профиля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Participation of the authors

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ DRUGS UTILIZATION RESEARCH

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лозовая Татьяна Сергеевна — доцент, кафедра химии и биотехнологии имени В.В. Тутуриной ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет», Иркутск, Российская Федерация
e-mail: tnike75@mail.ru
ORCID ID: 0009-0002-1905-6250
РИНЦ SPIN-код: 9686-2946

Букреев Егор Денисович — кафедра химии и биотехнологии имени В.В. Тутуриной ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет», Иркутск, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: egorbukreev@inbox.ru
ORCID ID: 0009-0004-7689-9136
РИНЦ SPIN-код: 8572-2596

Пурэвдорж Инна Нямдавааевна — кафедра химии и биотехнологии имени В.В. Тутуриной ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет», Иркутск, Российская Федерация
e-mail: purevdorzh.inna@mail.ru
ORCID ID: 0009-0002-5162-7869

Галиулин Даниил Романович — кафедра химии и биотехнологии имени В.В. Тутуриной ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет», Иркутск, Российская Федерация
e-mail: danilkagaliulin@gmail.com
ORCID ID: 0009-0002-3686-8138
РИНЦ SPIN-код: 9759-7591

Масленникова Анна Алексеевна — кафедра химии и биотехнологии имени В.В. Тутуриной ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет», Иркутск, Российская Федерация
e-mail: MaslenAnna@mail.ru
ORCID ID: 0009-0005-4843-9607
РИНЦ SPIN-код: 6494-0538

All the authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Tatiana S. Lozovaya — Associate Professor, Department of Chemistry and Biotechnology named after V.V. Tuturina, Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, Russian Federation
e-mail: tnike75@mail.ru
ORCID ID: 0009-0002-1905-6250
RSCI SPIN-code: 9686-2946

Egor D. Bukreev — Department of Chemistry and Biotechnology named after V.V. Tuturina, Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: egorbukreev@inbox.ru
ORCID ID: 0009-0004-7689-9136
RSCI SPIN-code: 8572-2596

Inna N. Purevdorzh — Department of Chemistry and Biotechnology named after V.V. Tuturina, Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, Russian Federation
e-mail: purevdorzh.inna@mail.ru
ORCID ID: 0009-0002-5162-7869

Daniil R. Galiulin — Department of Chemistry and Biotechnology named after V.V. Tuturina, Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, Russian Federation
e-mail: danilkagaliulin@gmail.com
ORCID ID: 0009-0002-3686-8138
RSCI SPIN-code: 9759-7591

Anna A. Maslennikova — Department of Chemistry and Biotechnology named after V.V. Tuturina, Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, Russian Federation
e-mail: MaslenAnna@mail.ru
ORCID ID: 0009-0005-4843-9607
RSCI SPIN-code: 6494-0538

Список литературы / References

1. Моноклональные антитела // Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии Наук. Режим доступа: https://spbkbbran.ru/ru/Monoclonal_antibodies/ (дата обращения: 01.04.2024).

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ DRUGS UTILIZATION RESEARCH

2. Артамонова Е. В., Тупицын Н. Н., Кадагидзе З. Г., Летагин В. П., Ермилова В. Д., Огнерубов Н. А., Паниченко А. В., Рязанцева С. Н. Моноклональные антитела к эпителиальным антигенам в диагностике метастазов рака молочной железы. *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2003. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monoklonalnye-antitela-k-epitelialnym-antigenam-v-diagnostike-metastazov-raka-molochnoy-zhelezy> (дата обращения: 09.05.2024).
3. Expanding access to monoclonal antibody-based products. IAVI. Режим доступа: <https://www.iavi.org/wp-content/uploads/2023/10/Expanding-access-to-monoclonal-antibody-based-products.pdf> (дата обращения: 01.04.2024).
4. Уваров Д.А. Анализ российского рынка инновационных препаратов на основе моноклональных антител. *Инновации и инвестиции*. 2020. №5. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rossiyskogo-rynka-innovatsionnyh-preparatov-na-osnove-monoklonalnyh-antitel> (дата обращения: 14.05.2024).
5. Нургазиев М.А., Гуляев А.Е., Жаугашева С.К., Пивень Л.И., Ким Т.В. Доказательство фармакоэкономической рентабельности и целесообразности использования отечественного биосимиляра трастузумаб при her2-позитивном раке молочной железы. *Медицина и экология*. 2020;1(94). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dokazatelstvo-farmakoeconomicheskoy-rentabelnosti-i-tselesoobraznosti-ispolzovaniya-otechestvennogo-biosimilyara-trastuzumab-pri> (дата обращения: 09.05.2024).
6. Рак молочной железы. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (дата обращения: 28.02.2024).
7. Cancer factsheets. World Health Organization. Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-cancers> (дата обращения: 28.02.2024).
8. Рак молочных желёз: симптомы, диагностика, факторы риска и современное лечение в России. Режим доступа: <https://78.ru/articles/2024-02-07/rak-molochnih-zhelez-simptomi-diagnostika-faktori-riska-i-sovremennoe-lechenie-v-rossii> (дата обращения: 28.02.2024).
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадов А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). - Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. - 252 с.
10. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician*. 2010 Jun 1;81(11):1339-46.
11. Хвастунов Р. А., Скрыпникова Г. В., Усачев А. А. Таргетная терапия в онкологии. *Лекарственный вестник*. 2012;4(65):3-10.
12. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989 May 12;244(4905):707-12. doi: 10.1126/science.2470152.
13. Сертакова О.В., Юрова Е.Н., Голышко П.В. Таргетная терапия и ее комбинации с хирургическим лечением в новой модели организации онкологической помощи. *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2022;4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-i-ee-kombinatsii-s-hirurgicheskim-lecheniem-v-novoy-modeli-organizatsii-onkologicheskoy-pomoschi> (дата обращения: 09.05.2024).
14. Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem*. 2002 Aug;48(8):1194-7.
15. Niu FY, Jin C, Ma L, Shi YX, Li XS, Jiang P, Gao S, Lin JR, Song Y. Urokinase plasminogen activator predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Aug;12(4):1851-1859. doi: 10.21037/jgo-21-343.
16. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, et al.: Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R106.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ
DRUGS UTILIZATION RESEARCH

17. Herceptin (trastuzumab) tablets [prescribing information]. South San Francisco, Calif.: Genentech, Inc.; 2009. Режим доступа: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/herceptin-prescribing.pdf>.